LUDWIG ASCHOFF

VORTRÄGE ÜBER PATHOLOGIE



JENA
VERLAG VON GUSTAV FISCHER


22102064047

Dem Kollegen [illegible]
z. freundl. Erinn.
Ludwig Aschoff

Vorträge über Pathologie

gehalten an den Universitäten und Akademien Japans
im Jahre 1924

von

L. Aschoff

Als Sonderheft ihrer Verhandlungen herausgegeben
von der
Japanischen Pathologischen Gesellschaft

Mit 37 Abbildungen im Text und 1 Tabellentafel



Jena
Verlag von Gustav Fischer
1925



Vorwort.

In der vorliegenden Buchform veröffentlichen wir die Vorträge, welche Herr Geheimrat Prof. Dr. L. Aschoff aus Freiburg i. Br. auf unsere Einladung hin im Herbst 1924 an den japanischen Universitäten und Akademien gehalten hat. Wir haben ihn um die Erlaubnis gebeten, auch diejenigen Vorträge, die ihrem wesentlichen Inhalt nach kurz vor oder während seiner Auslandsreise in Deutschland veröffentlicht wurden, der Vollständigkeit halber hier zum Abdruck bringen zu dürfen. Bei den drei in Betracht kommenden Vorträgen ist der Ort der ersten Veröffentlichung vermerkt.

Wir erlauben uns noch zu erwähnen, daß der hochverehrte Herr Professor wegen seiner besonderen Verdienste um die Entwicklung der pathologischen Anatomie in Japan bei Gelegenheit seines Besuches hier einstimmig zum Ehrenvorsitzenden unserer Gesellschaft gewählt worden ist.

Der Vorstand
der Japanischen Pathologischen Gesellschaft.

Inhaltsverzeichnis.

* In ähnlicher Form vor kurzem in Deutschland veröffentlicht.

I.

Über die Bedeutung der pathologischen Anatomie für Medizin und Naturwissenschaften.

Wie der Chemiker seine chemische Substanz, der Botaniker die Pflanze, der Kliniker den kranken Menschen, so hat der pathologische Anatom den Leichnam als Gegenstand und Ausgangspunkt seiner Forschung zugewiesen erhalten. Mit der Sektion steht und fällt die pathologische Anatomie. Will man das beweisen, so darf man freilich den Wert der Leichenöffnungen nicht nur nach den statistischen Ergebnissen, die sie über Hauptkrankheiten und Todesursachen liefern, auch nicht nach den augenblicklichen Aufklärungen, die sie über diesen und jenen Fall dem Kliniker gewähren, also nach rein praktischen Gesichtspunkten beurteilen, sondern nach den wissenschaftlichen Folgerungen und Anregungen, die sich aus ihnen für Medizin und Naturwissenschaften ergeben haben.

Im ersteren Fall erscheint die pathologische Anatomie mehr als Dienerin der Gesundheitslehre oder als Helferin der klinischen Fächer. Im anderen Falle ist sie selbst die Führende und Gebende, die befruchtende Quelle, aus welcher alle übrigen medizinischen Fächer, ja auch die Naturwissenschaften, schöpfen und Fragestellung für ihre eigenen Gebiete entnehmen können. Vom praktischen Nutzen der Leichenöffnungen ist oft genug gesprochen worden. Ich möchte heute den wissenschaftlichen Wert derselben betonen. Ich kann dieses große Gebiet natürlich nur andeutungsweise mit wenigen Strichen zeichnen. Ein jeder Sektionsfall gibt richtig gesehen, zu einer Fülle neuer Fragen Anlaß. Ich denke nur an einen Fall von Thrombose mit tödlicher Embolie der Lungenarterie nach einer Myomoperation. Der pathologische Anatom findet den großen Blutpropf in den Schlagadern der Lunge. Nur die genaue Betrachtung läßt denselben von einem gewöhnlichen Gerinnsel unterscheiden. Mit dieser Feststellung der Verstopfung der Lungenschlagader mag der Fall praktisch erledigt sein. Wissenschaftlich ergibt sich die Frage: wo und warum hat sich der Blutpfropf gebildet, der jetzt die Lungenschlagadern verlegt. Nur die genaueste Untersuchung an

der Leiche läßt die Reste der Thrombose in den peripheren Venen erkennen. Aber in welchen Venen? Der pathologische Anatom findet in solchen Fällen diese Reste am häufigsten in den Venen des Oberschenkels. Das spricht schon dafür, daß der den Tod bringende Embolus aus der Oberschenkelvene stammen muß. Ist der Pathologe sorgfältig genug und mißt er die Länge des Blutpfropfes in der Lungenschlagader, so kann er leicht feststellen, daß es sich meist um einen stark aufgerollten Pfropf handelt von einer Durchschnittslänge von 30—40 cm. Daraus ergibt sich mit Sicherheit, daß der Blutpfropf nicht aus der Beckenvene stammen kann, sondern aus den Oberschenkelvenen stammen muß. Das läßt sich für die Mehrzahl aller Fälle tödlicher Lungenembolien nachweisen. Das aber ist für den Kliniker von größter Bedeutung. Er sieht daraus, daß nicht die Myomoperation selbst, etwa durch eine lokale Infektion, schuld an der Thrombose ist. Denn die Beckenvenen pflegen in solchen Fällen frei zu bleiben. Also müssen andere Bedingungen eine Rolle spielen, die gerade in den Oberschenkelvenen zur Geltung kommen. Das ist die Blutstromverlangsamung in den abwärts geneigten unteren Extremitäten. Deshalb wird eine mäßige passive Bewegung der Extremitäten bald nach der Geburt oder Hochlagerung derselben die Thrombose und die tödliche Embolie so gut wie verhindern. Diese vom pathologischen Anatomen rein auf Grund des Sektionsbefundes gestellte Forderung hat durch ihre Erfüllung schon vielen Frauen das Leben gerettet.

Das Studium der Thrombose in der Leiche schließt aber noch viele andere, für den Physiologen wichtige Fragen in sich. Wenn die Tatsache richtig ist, daß Thromben gewisser Äste der Mesenterialvenen mit Vorliebe zu Embolien in den rechten, andere zu solchen in den linken Leberlappen führen, wenn wir mit Kretz annehmen dürfen, daß die Embolie der Lungenoberlappen gerade von den unteren Organen, die der Unterlappen von den Kopforganen kommen, so würde das für bestimmte mehr oder weniger getrennte Stromlinien in der Blutsäule der Venen und Arterien sprechen. Das ist eine für die physiologischen Strömungsgesetze des Blutes sehr bemerkenswerte Beobachtung. Neben den Stromlinien spielen die spiraligen Drehungen des Blutstromes sowie die Wirbelbewegungen hinter Engpässen eine Rolle, wie sie von Benecke aus der Anlage der Herzklappen und ihren Mißbildungen erschlossen worden sind. Daß der pathologische Anatom aus der Form der senilen Ektasie der Aorta die Hauptstromlinien des Aortenblutes berechnen, aus der Lokalisation der atheromatösen Herde die Hauptstromlinien der Aorta thoracica einigermaßen vermuten kann, brauche ich in diesem Kreise nicht weiter auseinanderzusetzen. Sie alle wissen, daß Thoma aus seinen Beobachtungen am Kollateralgefäßsystem die physikalischen Wachs-

tumsgesetze der Gefäße abzuleiten versucht hat. Auch hier wieder eine weitgehende Befruchtung der Physiologie durch die Pathologie. Die Natur spiegelt uns in den pathologischen Leichenbefunden zahlreiche physiologische Vorgänge in vergrößertem Maßstabe wider, die wir uns sonst nur durch das Experiment zugänglich machen können. Aber selten in so ergebnisreicher und vielseitiger Form, wie sie der Leichenbefund uns darbietet.

Ich kehre zur Thrombose und Embolie zurück. Sind die kleinen Pfröpfe, die wir gelegentlich bei Oberschenkelvenenthrombose in den Nebennierenvenen finden, auf rückläufigem Wege dorthin gelangt, wie man allgemein glaubt? Gibt es eine rückläufige Bewegung innerhalb der Blutsäule überhaupt? Der Leichenbefund scheint das zu bejahen, und zwar bis zu gewissen Größenmaßen der Embolie, z. B. für die rückläufigen Embolien in den Lebervenen. Ein neues Problem der Strömungsphysiologie. Stromumkehr oder nicht? Und wie weit wirksam? Ich will aber nicht vergessen, zu erwähnen, daß die Mikroskopie der sogenannten rückläufigen Embolien der Nebennierenvenen in neuester Zeit gezeigt hat, daß diese Blutpfröpfe doch autochthon entstanden sind. Also mehrfache gleichzeitige Thrombenbildung, keine rückläufigen Embolien. Wie konnte man den Blutpfropf in den Nebennierenvenen als autochthon erkennen? Durch die Anordnung seines Lamellensystems im mikroskopischen Bilde. Die Blutplättchenbalken standen mehr oder weniger senkrecht zur Wand der Nebennierenvene, wie es für autochthone Thromben charakteristisch ist. Damit stoßen wir auf weitere, jetzt nicht mehr klinische oder physiologische, sondern p h y s i k a l i s c h e P r o b l e m e. Wie kommt die Lamellenbildung der Blutplättchen im strömenden Blut zustande? Sie hängt zweifellos von Schwingungssystemen im strömenden Blut ab. Die Natur zeigt uns hier solche Ablagerungen in einer kompliziert zusammengesetzten Flüssigkeit, welche in elastischen Röhren strömt. Es liegt auf der Hand, daß hier in nahezu meßbarer Form Kräftewirkungen des Blutstromes uns entgegentreten, die sonst ganz unbekannt geblieben wären. Sie verlieren auch dadurch nicht an ihrem wissenschaftlichen Wert, daß weder die Physiologen noch die Physiker bis heute in der Lage sind, im Experiment gleiches herzustellen und damit den Vorgang zu analysieren. Die pathologische Anatomie gibt hier die Aufgabe, an welcher biologische und naturwissenschaftliche Fächer sich noch lange mühen werden.

Mit der Thrombose berühren wir auch das Gebiet der inneren Reibung. Die Ablagerung der Blutplättchen in Lamellen ist ohne Zunahme der Klebrigkeit und ohne Verminderung der Oberflächenspannung nicht denkbar. Dazu kommt noch die innere Reibung der Blutflüssigkeit, deren Erniedrigung oder Erhöhung die Senkung der körperlichen Elemente beeinflussen muß. Die Blutviskosität war ur-

sprünglich ein rein klinisches, wenig beachtetes Problem. Die pathologische Anatomie des Weltkrieges hat Tatsachen aufgedeckt, welche diese Viskosität bzw. ihre Änderung als ausschlaggebenden Faktor in dem krankhaften Geschehen erscheinen lassen. Als ich die ersten Leichenöffnungen der an Phosgengasvergiftung gestorbenen Soldaten machte, fiel mir als wichtigster Sektionsbefund die Tatsache auf, daß die linke Herzkammer nicht wie sonst in der Leiche kontrahiert war, sondern Blut enthielt. Und dieses Blut war, wie übrigens auch in der rechten Kammer, nicht geschichtet, sondern gleichmäßig geronnen und rot gefärbt. Die Trennung in Cruor- und Speckhaut hatte also nicht stattgefunden. Das war so überraschend, daß ich es als wichtigsten Befund sofort in das Große Hauptquartier meldete. Es konnte nur eine enorme Erhöhung der Viskosität daran schuld sein. Das Blut konnte sich deswegen nicht wie gewöhnlich nach dem Tod in Plasma und rote Blutkörperchen scheiden. Da die Sektion gleichzeitig ein hochgradiges Lungenödem aufwies, so mußte die Eindickung des Blutes darauf bezogen werden. Daraus ergab sich die Forderung, daß bei dem Erkrankten, bei dem man bisher aus der irrtümlichen Annahme heraus, der Tod werde durch Schwäche der Gefäßspannung hervorgerufen, Adrenalin gegeben hatte, jede Gefäßspannung erhöhende Mittel wegzulassen, dagegen soviel als möglich physiologische Kochsalzlösung zuzuführen sei. Dieser von der pathologischen Anatomie her gewonnene Fingerzeig hat zahlreichen Kranken das Leben gerettet. Die pharmakologische Experimentaluntersuchung kam viel zu spät, um noch für die Praxis wirksam zu werden.

Die Deutung des Herzbefundes war nicht möglich ohne genaue an zahlreichen anderen Leichenöffnungen gewonnene Kenntnis der Verhältnisse bei der Herztotenstarre. Wer bei der Leichenöffnung nicht genau auf alle, auch die unscheinbarsten oder selbstverständlichsten Dinge achtet, wäre vielleicht achtlos an dem Blutbefund der linken Kammer vorübergegangen. Die Tatsache, daß die linke Herzkammer in der Regel in der Leiche blutleer ist, konnte nur durch die Wirkung der Totenstarre erklärt werden, wenn das Herz in Diastole still steht. Oder die linke Kammer mußte in Systole still stehen. Das schwierige Problem des Absterbens des Herzens tritt damit auf. Die pathologische Anatomie hat hier im Kriege unschätzbares Material gesammelt. Bei zahlreichen Gelegenheiten konnte der pathologische Anatom schon wenige Minuten nach dem Tode das Herz freilegen. In wiederholtem Falle ließ sich durch Sauerstoffeinführung in den rechten Vorhof ein regelmäßiges Schlagen der rechten Herzhälfte, zum Teil auch der rechten Kammer, erzielen. Doch war die Kontraktionskraft sehr gering. Sehr leicht ließ sich das allmähliche Übergreifen der Unerregbarkeit von einer Zone auf die andere feststellen. Schließlich schlug nur noch der Vorhof, bald nur noch der Sinusknoten oder

der Vorhofsteil des Tawaraschen Knotens. Das menschliche Herz stirbt also in ähnlicher Weise ab wie das Tierherz. Das hatte schon W. Koch durch Beobachtung an zu früh Geborenen festgestellt. Das Blut ist während dieser Zeit dauernd flüssig. Eine agonale Entstehung der sogenannten Speckhautgerinnsel gibt es nicht. Sie bilden sich erst eine halbe Stunde nach dem Tode. Die kurz nach dem Tode mit dem Hörrohr wahrnehmbaren Geräusche am Herzen können nur auf Flimmern der absterbenden Herzteile und etwaige dadurch bedingte Bewegungen der Blutflüssigkeit zurückgeführt werden. Jedenfalls sind diese Beobachtungen wichtig als Hinweis, daß die so häufig gemachte Annahme eines Herztodes der Korrektur bedarf. Wie oft das Herz, wie oft das Gehirn die Todespforte bildet, wissen wir bis heute nicht. Für die Therapie ist das entscheidend. Wirkt der elektrische Starkstrom auf das Herz und geht es durch Flimmern zugrunde, so könnte das Flimmern durch allerlei elektrische oder pharmakologische Eingriffe beseitigt werden.

Der pathologische Anatom hatte auch Gelegenheit, die Formveränderungen des Herzens unter dem Einfluß der Totenstarre zu beobachten. Noch lagen keine Beschreibungen über die Form des menschlichen Herzens in der völligen Diastole und in der völligen Systole vor. Der Physiologe mußte sich an das Tierexperiment halten, welches aber wegen der gewissen Formverschiedenheit keine bindenden Schlüsse zuließ. Im Kriege konnte man das in völliger Diastole stillstehende menschliche Herz, wie es wenige Minuten nach dem Tode in der Leiche gefunden wurde, sich unter den Augen des Pathologen in der Totenstarre kontrahieren sehen. Gipsabgüsse des toten diastolischen und des toten systolischen Herzens ermöglichten genaue Berechnung der Oberflächenverschiebung der einzelnen wichtigen Herzpunkte, die genaue Bestimmung der klinisch so wichtigen Herzbuckelbildung bei der Kontraktion.

Diese Beobachtung regte die Physiologen zu erneuten genauen Untersuchungen der Herztotenstarre beim Hunde an.

Das Problem der Totenstarre der Herz- und Skelettmuskulatur ist, wie wir heute wissen, vorwiegend ein chemisches und physikalisch-chemisches Problem, bei welchem allerdings das Nervensystem noch eine uns bisher unbekannte Rolle spielt. Wie steht es aber mit der Totenstarre der glatten Muskeln? Die Leiche bietet uns darüber Rätsel und Fragen genug. Die bekannte Gänsehaut, die Leere der Arterien, die Kontraktionszustände an den Baucheingeweiden und an dem Bronchialsystem sind Beispiele dafür. Wer Messungen über elastische oder sonstige physikalische Eigenschaften der menschlichen Gewebe an der Leiche anstellt, darf den Einfluß der Totenstarre niemals vergessen. Nur an der menschlichen Leiche kann sie für menschliche Gewebe studiert werden. Wie wichtig diese Frage ist, ergibt sich

aus der Tatsache, daß die Form des menschlichen Magens in der Regel unrichtig in den Lehrbüchern wiedergegeben ist. Sie stimmt auch mit dem Röntgenbilde nicht immer überein. Wer aber dieses Bild für das allein vorkommende halten würde, befindet sich in einem Irrtum. Es gilt nur für den Magen, der mit Bariumbrei gefüllt ist. Ganz frühe Leichenöffnungen zeigen uns, daß bei Füllung mit anderem Material oder bei ungenügender Füllung ganz andere Formen vorherrschen. Freilich muß man den Einfluß der Totenstarre sehr genau kennen, was nur durch immer wiederholte Beobachtung an der menschlichen Leiche möglich ist.

Der pathologische Anatom stellt diese Frage an den Physiologen. Magen nach dem Tode durch die Totenstarre seine Form nur fixiert, nicht verändert. Es läßt sich leicht zeigen, daß bei so gut wie allen Leichen der Pyloruskanal fest geschlossen und selbst durch Wasserüberdruck nicht oder nur schwer gesprengt werden kann. Er besitzt, wie die Leichenbeobachtung zeigt, eine besondere Erregbarkeit im Gegensatz zum Corpus. Die Serosa ist viel empfindlicher als die Mucosa. Bei vielen Mägen findet sich eine Art Engpaß, von Forssell als Magenenge bezeichnet. Was bedeuten alle diese Phänomene?

Der pathologische Anatom stellt diese Frage an den Physiologen, der solche Beobachtungen am Menschen selbst nicht machen kann. Ja, der pathologische Anatom wagt es, aus dem verschiedenen Inhalt der Mägen heraus zu behaupten, daß die sogenannte Isthmusbildung höchstwahrscheinlich der Ausdruck einer physiologischen Tätigkeit sei, nämlich wie eine Art Filter zwischen dem oberen Magenabschnitt mit noch wenig verdautem Inhalt und dem unteren wirke. Die Magenenge gewinnt aber auch für den Kliniker erhöhte Bedeutung, wenn der pathologische Anatom ihm nachweist, daß gerade hier, und zwar im Gebiet der Magenstraße, die meisten Geschwüre lokalisiert sind. Der pathologische Anatom fragt den pathologischen Physiologen, warum das geschieht, gibt ihm aber auch die Antwort in die Hand, indem er auf die funktionelle Belastung der Magenstraße hinweist, wie man sie aus der Struktur des Geschwürs ohne weiteres herauslesen kann. Daraus ergibt sich die rationale Begründung der Schonungstherapie, die bislang nur empirisch angewandt worden war.

Es würde zu weit führen, wollte ich an anderen Beispielen zeigen, wie die Leichenöffnung immer wieder zu wichtigen, gerade den normalen und pathologischen Physiologen, d. h. den Kliniker interessierenden Befunden geführt hat. Natürlich oft nur mit Hilfe der Mikroskopie, die ja nichts anderes als das vergrößerte Auge des pathologischen Anatomen darstellt. Ich begnüge mich damit, auf die Beziehungen der Arteriolosklerose der Organe zur Frage des erhöhten Blutdrucks, der Arteriolosklerose zum Lipoidstoffwechsel, der phthisischen Lungenveränderungen zum Röntgenbilde und zur Therapie,

des Kavernennachweises zur Frage der Sterblichkeit an Phthise, der plötzlichen Todesfälle bei künstlichem Pneumothorax zur Verschiebbarkeit und Drehbarkeit der Brustorgane, der Rachitis zur Osteomalacie, des Wechsels der histologischen Befunde in der defensiven Reaktion der Phthise und anderen Infekten zur sogenannten Anaphylaxie oder Immunität hinzuweisen, um zu zeigen, wie sehr viel die pathologische Anatomie hier, und zwar, was das Entscheidende ist, ausschließlich auf Grund des Leichenbefundes zu geben vermag. Freilich verlangt dieser eine nur durch die Erfahrung sich ergebende Kritik und damit richtige Deutung.

Welche Fülle von rein naturwissenschaftlichen physikalisch-chemischen Problemen bei jeder Sektion berührt werden, brauche ich auch nicht auszuführen, manches habe ich schon berührt. Die ganzen, vorwiegend physikalisch zu deutenden Wachstumsgesetze des Knochensystems sind nicht durch die normalen Anatomen und Physiologen, sondern vorwiegend auf Grund gerade der Abweichung von der Norm von dem Pathologen aufgestellt worden. Jede Abweichung im Bau der Schädelkapsel, jedes arthritische Gelenk, jeder senil veränderte Knorpel löst solche physikalischen Betrachtungen aus. Daraus ergibt sich die Forderung einer Pathologie der Zwischensubstanz, bei der neben der physikalischen auch die physikalisch-chemischen Probleme der Quellung und Entquellung ihre Lösung finden müssen. Wir berühren dabei das heute so lebhaft aufgegriffene Thema der Kolloidchemie. Man kann mit Recht sagen, daß ein Pathologe, der nicht physikalisch-chemisch geschult ist, kein rechter Pathologe ist. Denn er vermag die Veränderungen in der Leiche nicht richtig zu deuten. Deshalb ergeht besonders an unsere Jugend, welche sich der pathologischen Anatomie widmen will, die dringende Aufforderung, sich gründliche Kenntnisse in der Kolloidchemie zu verschaffen, und zwar durch selbständige Arbeit auf diesem Gebiet, ehe man sich der pathologischen Anatomie zuwendet. Diese aber schrickt förmlich zurück vor der Fülle der Aufgaben, die sie, als zurzeit für sie unlösbar, dem physikalischen Chemiker und Kliniker weiter geben muß. Ich erinnere nur an das Problem der Gallensteinbildung. Welche verschiedenen Arten, jede Art unter besonderen Bedingungen entstanden, die uns zum Teil so gut bekannt sind, daß wir aus dem Aufbau der Steine die Krankengeschichte des Falles, von der der Kliniker vielleicht nichts durch die Anamnese erfahren hat, ziemlich genau rekonstruieren können! Sicherlich ein schönes und wertvolles Ergebnis des Studiums an der Leiche oder des toten Objektes wie der Steine. Aber der Aufbau der Steine zeigt wieder so viele Beziehungen zu den Gesetzen der Kristallisation in kolloidalen Medien, daß Frage sich auf Frage türmt. Bis heute hat sie die Kolloidchemie noch nicht beantworten können. So vor allem nicht eine der interessantesten Phänomene

menschlicher Steinbildung, die bekannte Schichtung. Sie ist für uns ein klassisches Beispiel rhythmischer Fällung im Organismus. Ob wir es hier mit den sogenannten Liesegangschen Ringen zu tun haben und ob deren Erklärung, falls eine besteht, auf die Schichtenbildung der Gallen- und Harnsteine übertragbar ist, ist vorläufig nicht zu sagen. Die Tatsache der innigen Verbindung von Kristalloiden mit Eiweiß in diesen Steinen weist auf Adsorptionsprozesse hin. Dem physikalischen Chemiker ergeben sich daraus, wie ich selbst erfahren, ganz neue Aufgaben, die schwerer zu lösen sind als sie nach der einfachen Formel der chemischen Zusammensetzung der Steine zu liegen scheinen.

Schließlich gelangen wir zu der Wirkung der freien Ionen, besonders der Wasserstoffionen. Daß auch sie in der Leiche nachweisbar sind, daß die Leichenbefunde besser als alle künstlich gesetzten Bedingungen solche bestimmten Wirkungen, wenigstens aller Wahrscheinlichkeit nach, erkennen lassen, haben die Gräffschen Beobachtungen über Leukozytenwanderung in Abhängigkeit von der Wasserstoffionenkonzentration des Fruchtwassers gezeigt.

So gibt es kein Gebiet der Medizin und Naturwissenschaften, auf welchem nicht die Leichenbefunde, von der Erfahrung gedeutet, einen richtenden oder anregenden Einfluß ausgeübt hätten. Hier wie überall zeigt sich die pathologische Anatomie als Hohepriesterin der wahren Wissenschaft, die für alles, was sie nimmt, auch reichlich zu geben versteht.

Ich könnte damit genug über die Bedeutung der Leichenöffnung gesagt haben. Aber noch bleibt ein Gebiet, welches sozusagen ganz und gar der Pathologie gehört, wenigstens vom wissenschaftlichen Standpunkt aus. Das ist das Gebiet der Mißbildungen, zu denen ich auch die Geschwülste rechne. Die Klinik kümmert sich nicht um die Mißbildungen, soweit sie nicht ein chirurgisch-technisches Problem abgeben. Auch die Geschwülste, und besonders die bösartigen, haben klinisch vorwiegend ein praktisches Interesse. Anders in der Pathologie. Die Sektion jeder Mißbildung, und gerade der lebensunfähigen, verlangt von dem pathologischen Anatomen ein genaues Durchdenken des Entwicklungsgedankens. Es darf nichts Wesentliches zerstört werden, welches den Schlüssel für die Teratogenese gibt. Aber die Teratogenese ist nur normale Entwicklungsgeschichte, innerhalb welcher die Natur sozusagen einen Baustein verschoben oder eine Lücke gelassen hat, deren Folgen wir vor uns sehen. Je sorgfältiger wir solche Mißbildungen sezieren, um so genauer lernen wir die Gesetzmäßigkeiten kennen, aus denen wir nicht nur neue Aufschlüsse, sondern auch wertvolle Bestätigungen der Anschauungen über die normalen Entwicklungsvorgänge gewinnen können.

Ich erinnere nur an die Ectopia vesicae als Beweis für die

Richtigkeit der Keibelschen Anschauung über die Bedeutung des Primitivstreifens und an die Mißbildungen des Reizleitungssystems als Beweis für die Richtigkeit der Anschauungen von Keith und Mall, an die Mißbildungen der Analgegend in ihrer Bedeutung für die Lehre vom Kloakenseptum. Der Situs inversus, besonders der partielle, der meist auf dem Sektionstisch festgestellt wird, ist jetzt ein beliebtes Problem der experimentellen Zoologie geworden, desgleichen die Doppelmißbildungen, deren Genese im wesentlichen von dem pathologischen Anatomen aus der Struktur erschlossen worden war. Die unvollständigen Doppelmißbildungen (Teratome) leiten uns zu den echten Geschwülsten über.

Ohne die Leichenöffnungen wären die wesentlichen Fragen der Geschwulstlehre, die Abstammung von einem Geschwulstkeim, das unizentrische Wachstum, die Reaktion zwischen Geschwulst und Geschwulstbett, die Metastasenbildung, das Rezidiv gar nicht gelöst worden. Die experimentelle Verpflanzung fertiger Geschwülste bei Tieren, z. B. bei Mäusen, hat für die menschliche Geschwulstforschung keine dauernde Bedeutung gewonnen. Auch hier weist die pathologische Anatomie auf einen anderen fruchtbareren Weg hin. Sie konnte zwar über die Entstehung der Geschwülste, insbesondere die Ursachen der Malignität nichts Sicheres aussagen; sie konnte aber für viele Geschwülste die Beziehungen zu Gewebsmißbildungen feststellen, sie konnte ferner auf Grund ihrer histologischen Befunde schließen, daß die Kankroide der Haut gerade bei Einwirkung bestimmter physikalisch-chemischer Faktoren (Pfeifenraucherkrebs, Paraffinarbeiterkrebs, Schornsteinfegerkrebs, Krebs der Seemannshaut, Röntgenkrebs) entstehen. Wenn hierbei die Abkömmlinge des Teers eine so große Rolle spielen, so müßte es gelingen, mit Hilfe solcher chemischen Substanzen aus dieser Gruppe Epithelwucherungen und schließlich Krebse zu erzeugen. Versuche dieser Art sind, besonders auch in Deutschland, viel gemacht worden. Man fand auch Anilinsubstanzen, welche Epithelwucherungen auslösen. Aber den wichtigsten Schritt, das Karzinom direkt durch eine chemische Substanz erzeugt zu haben, tat der allverehrte Senior unserer japanischen Kollegen, Herr Prof. Yamagiva.

Damit komme ich von selbst zu der Frage, wie weit der pathologische Anatom, der die Hauptquelle seines Wissens aus der Sektion schöpft, von ihr dauernd neue Anregung erhält, auch anderer Methoden und insbesondere des Experimentes bedarf. Ich brauche nicht zu erwähnen, daß Histologie, Bakteriologie, Serologie, Chemie und physikalische Chemie die selbstverständlich notwendigen und je nach Bedarf anzuwendenden ergänzenden Arbeitsmethoden des pathologischen Anatomen sind. Aber ein reiner pathologischer Histologe, ein reiner pathologischer Chemiker ist kein pathologischer Anatom, sondern nur

ein Teil desselben. Der pathologische Anatom muß alle Methoden umfassen und im Anschluß an die Leichenöffnung anzuwenden verstehen oder, wo es seine Zeit und persönliche Ausbildung nicht immer gestatten, ihre Anwendung durch besonders geschulte Mitarbeiter anordnen.

Ebenso bedarf der pathologische Anatom des Experiments. Die Natur, so grausam sie auch ist, kann uns oder dem Einzelnen doch nur Ausschnitte aus dem Verlaufsbild der Krankheit zeigen. Wollen wir nicht nur den Sitz und die Ursache der Krankheit, sondern auch den Entwicklungsgang derselben, nicht nur das Wo und Wodurch, sondern auch das Wie studieren, so müssen wir einen möglichst lückenlosen Verlauf der krankhaften Prozesse zu rekonstruieren versuchen. Wo uns die Natur in den Leichenbefunden nicht genügend Querschnittsbilder durch dieses Geschehen gibt, müssen wir die Lücken mit dem Experiment auszufüllen versuchen. Nur so können wir die Abhängigkeit der einzelnen Phasen der Krankheit voneinander kennen und beurteilen lernen. Das ist die von mir geforderte pathogenetische Betrachtung, welche ich auch als die fruchtbarste für die Einteilung und Ordnung der Krankheiten ansehe. Auch sonst bleiben genug Rätsel übrig, z. B. in der Ätiologie der Krankheiten, besonders bezüglich der physikalisch-chemischen Faktoren, von den Infektionen ganz zu schweigen. Hier muß der pathologische Anatom seine Arbeit und seine Erfahrung an der Leiche zielbewußt ergänzen. Die Anregung zum Experiment soll er aber aus seinem Hauptforschungsgebiet, gerade aus der Leichenöffnung, gewinnen. Das ist dann wirklich pathologisch-anatomische experimentelle Forschungsarbeit. Falsch ist es, sich die Fragestellungen aus der Klinik oder der pathologischen Physiologie herauszuholen und nur am Experiment zu kleben. Dann treibt man experimentell-pathologische Physiologie, aber ist kein pathologischer Anatom mehr. Wer auf die Sektion verzichtet, verläßt den Boden, auf dem die wahre pathologische Anatomie aufgebaut ist.

Damit komme ich zur anderen Seite meines Problems, nämlich zur Stellung der pathologischen Anatomie innerhalb der Medizin und des medizinischen Unterrichts. Soll sich der pathologische Anatom mit der Sektion und ihrer histologischen oder chemischen Verarbeitung begnügen und mit dem, was ihr anscheinend im Unterricht entspricht, nämlich der Lehre von der Erkrankung der einzelnen Organe, der sogenannten speziellen pathologischen Anatomie? Ganz gewiß nicht. Ich hob schon die Wichtigkeit des Experiments hervor.

Kein Geringerer als Virchow hat die große Bedeutung desselben für die Pathologie betont und selbst durch seine Versuche über die Thrombose einen der wertvollsten Beiträge geliefert. An die Namen aller großen Pathologen, Cohnheim, v. Recklinghausen,

Weigert, Marchand, Orth, Ziegler, Weichselbaum, Paltauf, Pommer, sind grundlegende experimentelle Arbeiten geknüpft. Ohne das Experiment wäre der Ausbau der Entzündungslehre, der Lehre der Reparation und Regeneration, der Mißbildungen, der sogenannten „Degenerationen" und der Zirkulationsstörungen gar nicht denkbar. In Österreich hat man für die experimentelle Pathologie besondere Lehrstühle errichtet. Man hat sie damit der rein beschreibenden Pathologie schärfer gegenübergestellt, als das in Deutschland der Fall war. Auch in den anderen europäischen Ländern, besonders aber in Amerika, hat man den Lehrstuhl der Pathologie in zwei gegliedert, in einen der allgemeinen Pathologie und einen solchen der Pathologie im engeren Sinne.

Daneben besteht in den Vereinigten Staaten noch der Lehrstuhl der klinischen Pathologie und endlich der Lehrstuhl der chirurgischen Pathologie.

In der allgemeinen Pathologie wird hauptsächlich die Ätiologie der Infektionskrankheiten, die Bakteriologie und Serologie, ferner die Lehre von den „Degenerationen", den entzündlichen Reaktionen sowie von den physikalischen Affektionen vorgetragen.

Vom eigentlichen pathologischen Anatomen werden hauptsächlich die Vorlesungen über die spezielle pathologische Anatomie der Organe mit Demonstrationskurven gehalten, die allgemeine pathologische Anatomie aber nur in Form der histologischen Kurse gegeben. In diesem werden vorwiegend Geschwülste, Regeneration und Reparation und die Erkrankungen der einzelnen Organe berücksichtigt.

Der klinische Pathologe untersucht das Herz, Magensaft, Blut, macht Stoffwechseluntersuchungen usf. Der chirurgische Pathologe beschäftigt sich vorwiegend mit der Untersuchung des operativen Materials. Diese Stelle ist eine mehr praktische und wird von den größeren Spitälern besonders ausgestaltet.

Wie sollen wir uns nun zu dieser Aufteilung der Pathologie stellen? Ist die Trennung einer experimentellen Pathologie von der rein beschreibenden Pathologie, wie sie in Österreich Sitte geworden ist, und die Trennung der allgemeinen von der speziellen, wie wir sie in Amerika finden, gerechtfertigt? Ich glaube nicht. Es liegt hier vor allem eine Verkennung der Probleme und der Bedeutung des Experiments vor. Ich beginne mit dem letzteren. Das Experiment als solches ist kein Unterscheidungsmal für wissenschaftliche Disziplinen in der Medizin. Experimentieren tut der Interne, der Chirurg, der Pharmakologe, der Hygieniker. Man spricht aber nicht von einer experimentellen Hygiene oder experimentellen Chirurgie. Oder, wenn man es tut, so bedeutet das nur eine Abteilung in dem Fach selbst, kein Sonderfach mit eigenem Lehrstuhle. Also kann auch

in der Pathologie das Experiment nicht der Trennungsstrich zwischen sogenannter experimenteller und nicht experimenteller Pathologie sein. Auch der spezielle pathologische Anatom muß, wenn er die Pathogenese des Organismus studieren will, zum Experiment greifen. Ich habe das schon öfters betont. Er hat genau dasselbe Anrecht darauf. Es muß also etwas anderes sein, was die Trennung der sogenannten experimentellen Pathologie von der pathologischen Anatomie hat wünschenswert erscheinen lassen. Das ist zunächst das Fehlen eines besonderen Lehrstuhls für pathologische Physiologie. Die Funktionsstörungen, besonders die des Stoffwechsels, des Energiewechsels und des Kreislaufs können nur am lebenden Menschen oder am lebenden Tier studiert werden. Hier müssen also experimentell die Bedingungen geschaffen werden, unter denen man die Störungen und ihre Beeinflussung durch die übliche Therapie studieren kann. Soweit der Kliniker nicht selbst experimentiert, wird der Pharmakologe diese Studien zu treiben haben. Denn er ist der physiologisch vorgebildete Dozent, welcher mit den Methoden der Physik und der Chemie die Funktionsstörungen analysieren und ihre Ursache klarlegen, sowie ihre Beseitigung durch Pharmaka studieren kann. Das wäre dann aber keine experimentelle Pathologie mehr, sondern pathologische Physiologie. Ob hierfür besondere Lehrstühle nötig sind oder ob der Pharmakologe dieses Amt mitübernehmen kann, bleibe dahingestellt. Es ist aber nicht nur das Fehlen eines besonderen Lehrstuhls (pathologische Physiologie), besser gesagt die Nichtweiterentwicklung der Pharmakologie zur pathologischen Physiologie, innerhalb welcher die Pharmakologie als Technik einen besonderen Platz einnehmen würde, sondern noch etwas anderes, was die Abtrennung der experimentellen Pathologie oder allgemeinen Pathologie in so vielen Ländern veranlaßt hat. Neben dem Studium der Funktionsstörungen spielt das Studium der Ätiologie in der allgemeinen Pathologie eine besondere Rolle. Die Krankheitserreger und ihre Einwirkung auf den Organismus, sowie die Reaktion des Organismus gegen diese Infektionen werden mit allen Methoden des Experimentes erforscht und die Ergebnisse dem Studierenden theoretisch und praktisch übermittelt. Die Lehre von den Krankheitsursachen ist es, was im wesentlichen in den Vorlesungen über allgemeine Pathologie den Studenten in Amerika vorgetragen wird. Ich weiß, daß das auf den verschiedenen Universitäten sehr verschieden gehandhabt wird. Aber im großen und ganzen trifft das Gesagte zu.

Mit dieser Lehre von der allgemeinen Ätiologie hat man nun einzelne Kapitel der allgemeinen pathologischen Morphologie, insbesondere das der Entzündung zu dem besonderen Lehrfach der allgemeinen Pathologie verschmolzen. In Wirklichkeit ist also die allgemeine Pathologie, wie sie in Amerika gelehrt wird, nur ein

Konglomerat von allgemeiner Ätiologie und allgemeiner pathologischer Morphologie. Man wird sich nun fragen, ob das ein Vorteil ist.

Man kann sehr wohl der Meinung sein, daß ein besonderer Lehrstuhl der allgemeinen Ätiologie, d. h. der Lehre von den Krankheitsursachen, geschaffen werden soll. Ich glaube, daß das an großen Universitäten nicht unberechtigt, sondern sogar notwendig ist. Ein solcher Lehrstuhl würde zum Teil dem entsprechen, was heute als experimentelle Pathologie in Österreich und als allgemeine Pathologie in Amerika gelehrt wird. Aber der betreffende Dozent dürfte sich nicht nur auf die Infektionskrankheiten beschränken, wie es vielfach geschieht, sondern müßte auch die Lehre der physikalischen und chemischen Krankheitsursachen und vor allem das ganze Problem der Vererbung behandeln. Davon ist aber in den Vorlesungen über allgemeine Pathologie nur selten die Rede. Wenn aber dieser Lehrstuhl so ausgebaut würde, so wäre er etwas Wertvolles für uns. Nur sollten die vorwiegend morphologischen Fragen, die der verschiedenen Affektionen und der defensiven, reparativen und regenerativen Reaktionen in diesen Vorlesungen nur ganz kurz gestreift und besser dem pathologischen Anatomen als allgemeinem pathologischen Anatomen überlassen bleiben. Wir würden dann eine Trennung der theoretischen Pathologie nach drei Richtungen haben: die pathologische Physiologie — Lehrgebiet des Klinikers und des Pharmakologen —, die allgemeine Ätiologie — Lehrgebiet der bisherigen experimentellen und allgemeinen Pathologie —, allgemeine und spezielle pathologische Morphologie — Lehrgebiet des pathologischen Anatomen. —

Bis jetzt ist diese Gliederung nirgends durchgeführt. In den meisten Ländern sind Teile der allgemeinen pathologischen Morphologie mit Teilen der allgemeinen Ätiologie zur sogenannten allgemeinen Pathologie verschmolzen und die spezielle pathologische Morphologie mehr oder weniger isoliert worden.

In Deutschland hat man sich umgekehrt bemüht, alle drei Gebiete möglichst zusammenzuhalten. Der pathologische Anatom soll sogar die Gebiete der pathologischen Physiologie mit berücksichtigen und nicht nur reiner Morphologe sein. Ich gebe zu, daß die Gebiete der pathologischen Physiologie, z. B. die Lehre vom Fieber, von den Störungen des Eiweißstoffwechsels, des Zuckerstoffwechsels, von der Azidose, so umfangreich geworden sind, daß sie der pathologische Anatom in seiner Vorlesung nicht mehr bewältigen kann. Daher sollten sie im wesentlichen dem Kliniker und dem Pharmakologen überlassen bleiben. Das schadet auch nicht, wenn nur der Morphologe diese Fragen bei der Morphologie des Stoffwechsels kurz bespricht. Wichtiger scheint mir, daß der pathologische Anatom das Gebiet der allgemeinen Ätiologie in seinen Vorlesungen mit behandelt. Irgendwo muß der junge Student die ganze Lehre von dem

kranken Leben, den Ursachen desselben und seinen Erscheinungsformen in affektiver und reaktiver Richtung vorgetragen bekommen. Dann erst hat er die nötige Übersicht über das Problem der Pathologie. Das versuchen wir in Deutschland.

Aber es ist noch ein anderer Grund, weswegen wir uns bemühen, die spezielle pathologische Anatomie immer wieder mit der allgemeinen pathologischen Anatomie und mit der allgemeinen Ätiologie zusammenzufassen. Allgemeine Ätiologie und allgemeine pathologische Morphologie stützen sich vorwiegend auf das Experiment. Man läuft zu leicht Gefahr, ganz experimenteller Pathologe zu werden und das Objekt zu vernachlässigen, was für uns die wichtigste Quelle aller Erkenntnis bleiben muß, den menschlichen Leichnam.

Umgekehrt wird der spezielle pathologische Anatom, der nur auf die Sektion oder das operative Untersuchungsmaterial angewiesen ist und sich nur auf Vorlesungen über die spezielle pathologische Anatomie beschränken soll, die Übersicht über die allgemeinen Fragen der Pathologie verlieren und damit für den Kliniker nur noch die Bedeutung einer Art Nachprüfers, nicht aber eines ebenbürtigen und anregenden Mitarbeiters besitzen. Die schlimmen Folgen solcher übertriebenen Trennung werden sich dort besonders bemerkbar machen, wo die Sektionen sowieso auf Schwierigkeiten stoßen. Dann lehrt der pathologische Anatom und lernt der Student nur noch aus Büchern und von Museumspräparaten, wie ich das vereinzelt in Amerika gesehen habe. Das wertvollste Objekt aller pathologischen morphologischen Forschung geht damit mehr und mehr verloren. Es ist gerade so, als wenn man Klinik ohne Patienten, Anatomie ohne Leichen vortragen und studieren wollte. Die eigentlichen Anregungen zu allen großen Fragen der Pathologie kommen von der Beobachtung am lebenden oder toten Menschen. Wer als pathologischer Anatom die Sektion vernachlässigt und glaubt, in der experimentellen Pathologie sein Heil zu finden, hat auf Sand gebaut. Allgemeine Pathologie mit ihrer vorwiegend experimentellen Untersuchung und spezielle pathologische Anatomie mit ihrer Sektion und Beobachtung gehören auf das engste zusammen. Reißt man beide voneinander, so werden beide Teile auf die Dauer Schaden nehmen. Es wird keinen richtigen Lehrstuhl der pathologischen Anatomie mehr geben, auch keinen richtigen pathologischen Anatomen mehr.

Der wahre pathologische Anatom muß die spezielle pathologische Anatomie, die allgemeine pathologische Anatomie und die allgemeine Ätiologie sowohl in der Forschung wie in der Lehre zu beherrschen suchen, wenn er seiner zentralen Stellung innerhalb der Medizin, Vertreter der allgemeinen Krankheitslehre, d. h. der allgemeinen Pathologie, zu sein, gerecht werden will. Diese Stellung zwingt ihn aber zu dauernder Beschäftigung mit den pathologisch-physiologischen

Problemen, sowohl den klinischen als den theoretischen. Dazu veranlaßt ihn nicht nur der rein äußere Grund verständnisvoller Zusammenarbeit mit dem Kliniker am Sektionstisch, sondern vor allem die Verantwortung als Lehrer einer allgemeinen Pathologie, in welcher morphologische und physiologische Befunde zu einer möglichst einheitlichen Darstellung verknüpft werden sollen. Die gleiche innere Verwandtschaft wie zum Kliniker besitzt er daher auch zum Pharmakologen.

Nun noch ein letztes Wort zur Stellung der pathologischen Anatomie im System der Wissenschaften überhaupt. Als geschulter Morphologe muß der pathologische Anatom auch den Fragen der normalen Anatomie und Histologie sein Interesse zuwenden. Muß er doch oft helfen, die Lücken auszufüllen, welche die normale Anatomie oder Histologie gelassen oder gar nicht empfunden hat. Die Vererbungslehre des Menschen ist ohne eingehenderes Studium der Botanik und der Zytologie nicht verständlich zu machen. Die Mißbildungslehre fordert die genauere Kenntnis der Entwicklungslehre und der experimentellen Zoologie, soweit sich diese mit den formbildenden Kräften im Organismus beschäftigt. So spinnen sich die Fäden zwischen pathologischer Anatomie und den biologischen Fächern, so wird sie selbst eine gleichberechtigte biologische Wissenschaft.

Die Biologie baut sich aber als eine Naturwissenschaft höherer Ordnung auf den Naturwissenschaften einfacherer Ordnung (Physik—Chemie) auf. Wie alle übrigen Biologen, so hat sich auch der pathologische Anatom als sogenannter reiner Naturwissenschaftler mit der physikalisch-chemischen Erklärung der Strukturentstehung und der an ihnen ablaufenden Veränderungen zu beschäftigen. Man spricht hier von rein kausaler Forschung. Diese Forschung hat es nicht, wie die medizinische oder biologische, mit der Wertung der Befunde für den gesunden oder kranken oder lebenden Organismus überhaupt zu tun. Der pathologische Anatom als Biologe denkt organismisch oder teleologisch, der pathologische Anatom als reiner Naturforscher denkt in physikalisch-chemischer Verknüpfung, d. h. kausal. Über diese seine Doppelstellung muß sich der pathologische Anatom in logischer Denkarbeit klar werden. Nur dann vermeidet er den Fehler, biologische Vorstellungen für exakte naturwissenschaftliche Erklärungen und umgekehrt exakte naturwissenschaftliche Beschreibungen für eine geeignete Umschreibung des biologischen Problems zu halten[1]). So gilt für die Pathologie mehr als für jeden anderen Zweig der Medizin das Wort des Hippokrates:

Ein tüchtiger Arzt muß zugleich Philosoph sein.

---

1) S. dazu Ricker, G., Pathologie als Naturwissenschaft, Berlin, Springer. 1924.

II.

Über den Entzündungsbegriff.

Das Leben ist für uns gekennzeichnet durch die sogenannten Lebensvorgänge, welche uns im Formwechsel, im Stoffwechsel und im Kraftwechsel entgegentreten. An jedem lebenden Organismus können wir diese drei Grundtypen der Lebensvorgänge studieren. Sie dienen dazu, den betreffenden lebenden Organismus in seiner biologischen Existenz zu erhalten. Solange sie dieser Aufgabe gerecht werden, bezeichnen wir diese Lebensvorgänge oder auch Lebensfunktionen als gesunde oder normale und den Zustand des betreffenden Organismus als Gesundheit. Der Organismus erscheint uns dann an die gegebenen Lebensbedingungen angepaßt. Wir wissen nun aber, daß diese äußeren Lebensbedingungen sehr wechselnde sind, indem die meteorologischen Verhältnisse, Temperatur, Feuchtigkeit der Luft, Zusammensetzung der Nahrung usw. dauernden Schwankungen unterliegen. Der Organismus ist daher genötigt, um die für seine Existenz notwendige Isotonie, Isoionie und Isothermie aufrecht zu erhalten, eine dauernde Regulierung seiner Lebensvorgänge durch Dämpfung oder Steigerung der einzelnen Faktoren vorzunehmen. Der Organismus muß daher, um seine biologische Existenz zu sichern, mit einem bestimmten Regulations- oder Anpassungsvermögen ausgestattet sein. Ein gesunder Organismus ist ein solcher mit vollkommener Anpassungsfähigkeit an den natürlichen Wechsel der äußeren Lebensbedingungen. Es ist selbstverständlich, daß eine solche vollkommene Anpassungsfähigkeit, für welche auch der Ausdruck gesunde Konstitution üblich ist, entsprechend gebaute gesunde oder normale Organe voraussetzt. Wir können daher gesundes Leben als ein Leben inmitten der Anpassungsfähigkeit bezeichnen.

Die große Frage, was denn nun Krankheit bedeutet, hat seit uralter Zeit die Menschen immer von neuem beschäftigt. Wir wissen heute, daß sie nichts anderes ist als Leben unter veränderten Bedingungen. Die Krankheit ist kein eigenes Wesen, sondern beruht in einer Störung der normalen Lebensfunktionen. Aber wo sollen wir die

Grenze zwischen gesundem und krankem Leben ziehen? Wann dürfen wir von Krankheit sprechen? Derjenige, welcher zuerst auf diese Frage eine klare Antwort gab, war Virchow, indem er den Begriff der Gefährdung des Organismus mit dem Krankheitsbegriff verband. Wir verstehen daher heute unter einem Krankheitsprozeß jede Störung im Ablauf der Lebensvorgänge, durch welche der Organismus in seiner biologischen Existenz gefährdet wird, d. h. nicht mehr den gegebenen Lebensbedingungen angepaßt erscheint. Erkrankung ist jede eine Existenzgefährdung in sich schließende Störung eines Gesundheitszustandes. Es ist selbstverständlich, daß auch für den gesunden Organismus die Fähigkeit zur Anpassung an den Wechsel der äußeren Lebensbedingungen erschöpft werden kann, wenn derselbe extreme Grade erreicht. So ist auch der gesunde Mensch gegenüber allzu starker Erhöhung oder Erniedrigung der Temperatur machtlos; ebenso gegen zu starke Einschränkung der flüssigen oder festen Nahrung, Verminderung des Sauerstoffgehaltes der Luft usf. Unter solchen ungewöhnlichen Umständen wird auch der gesunde Organismus in seiner biologischen Existenz gefährdet werden, d. h. erkranken. Wir bezeichnen bekanntlich solche, in dem Wechsel der äußeren Lebensbedingungen gelegenen Krankheitsursachen als Causae externae oder äußere Krankheitsursachen. Die ärztliche Erfahrung aber zeigt, daß die einzelnen Menschen ganz verschieden leicht durch den Wechsel der äußeren Lebensbedingungen gefährdet werden, ja, daß einzelne schon dann erkranken, wenn es sich um ganz geringe Schwankungen handelt, die von der überwiegenden Mehrzahl aller lebenden Organismen ohne jede Störung ertragen werden. Hier muß also eine verminderte Anpassungsfähigkeit an den natürlichen Wechsel der äußeren Lebensbedingungen angenommen werden. Wir bezeichnen einen solchen Organismus mit verminderter Anpassungsfähigkeit als einen kränklichen Organismus. Diese Verminderung der Anpassungsfähigkeit ist nicht selten auf einen vorausgegangenen Krankheitsprozeß zurückzuführen. Es ist eine alte Erfahrung, daß jede, auch noch so unscheinbare Erkrankung, d. h. eine durch äußere Ursachen hervorgerufene, mit Gefährdung der biologischen Existenz einhergehende Störung der Lebensfunktionen so gut wie niemals zu einer vollständigen Restitution des Organismus führt. Vielmehr läßt jede Erkrankung mehr oder weniger deutliche Spuren im Organismus zurück. Ein ganz bekanntes Beispiel dieser Art sind die rheumatischen Erkrankungen der Herzklappen. Die Erfahrung lehrt, daß bei einem relativ großen Prozentsatz größere oder geringere Verdickungen der Klappen und Sehnenfäden, Verwachsungen oder Verkürzungen derselben zurückbleiben, welche die Leistungsfähigkeit des Herzens deutlich beeinflussen. Erreicht die dauernde Veränderung keine besonders hohen Grade, so kann das Individuum trotz der ver-

änderten Herzklappen doch den gewöhnlichen Ansprüchen des Lebens genügen, geistige Arbeit oder geringe körperliche Arbeiten ohne sichtbare Beschwerden vollbringen, in seiner biologischen Existenz gesichert erscheinen. Aber diese Gesundheit ist nur eine scheinbare und gilt nur in beschränktem Maße. Wird von dem Individuum eine stärkere körperliche Arbeit verlangt, welche jeder andere spielend zu überwinden vermag, so treten hier sofort ernsthafte Störungen seitens des Herzens auf, ein Zeichen, daß dasselbe nicht mehr die normale Anpassungsfähigkeit an den natürlichen Wechsel der äußeren Lebensbedingungen besitzt. Wir sprechen dann von einem Organfehler, z. B. einem Herzfehler im pathologisch-anatomischen Sinne, oder von einem Organleiden, z. B. Herzleiden im klinischen Sinne. Ein Organismus mit verminderter Anpassungsfähigkeit besitzt, wie wir uns ausdrücken, eine geschwächte Konstitution.

Ein solcher kränklicher oder leidender Organismus, der sich nur in engeren Grenzen dem natürlichen Wechsel der äußeren Lebensbedingungen anzupassen vermag, besitzt also nur eine relative, d. h. leidliche Gesundheit, er ist relativ, d. h. leidlich gesund. Ein solches kränkliches Leben ist, im Gegensatz zum gesunden Leben, kein Leben inmitten, sondern an der Grenze der Anpassungsfähigkeit. Es ist leicht zu verstehen, daß bei einem solchen kränklichen Organismus die Grenzen der Anpassungsfähigkeit leicht überschritten werden. Die Ursache dafür liegt aber nicht in einem ungewöhnlichen Wechsel der äußeren Lebensbedingungen, sondern in der verminderten Anpassungsfähigkeit des Individuums selbst, in seiner geschwächten, d. h. abnormen Konstitution. Wir sprechen in solchen Fällen, wo die Ursache für eine Erkrankung im wesentlichen in der abnormen Beschaffenheit des Individuums zu suchen ist, von inneren Krankheitsursachen.

Aus diesen kurzen Definitionen des gesunden und des kranken Lebens, des gesunden und des kränklichen Organismus ersehen wir ohne weiteres die große Bedeutung der Anpassungsfähigkeit. Diese wiederum setzt sich aus den verschiedensten Regulationsmechanismen der einzelnen Lebensvorgänge zusammen. Es scheint mir daher von Interesse, aber auch für die Einteilung einer allgemeinen Pathologie von Wichtigkeit, die gesunden und die kranken Lebensvorgänge einmal vom Standpunkt der Regulationsmechanismen aus zu betrachten[1]).

---

1) Die Biologie und insbesondere die Pathologie können nur dankbar sein, wenn sie immer wieder auf die Gefahr aufmerksam gemacht werden, welche in der mißbräuchlichen Verwendung von biologischen Begriffen zur kausalen Erklärung der Lebens- und Krankheitsprozesse liegt (s. Ricker, Oertel). Je klarer sie diese Gefahr erkennt, um so weniger kann sie darauf verzichten, für die begriffliche Ordnung der gesunden und krankhaften Lebensvorgänge

Nehmen wir zunächst den *gesunden Organismus*. Seine Funktionen werden durch die natürlichen Lebensreize, wie sie vor allem in den physikalischen Zuständen der Umwelt, in der Lufttemperatur, in der Zusammensetzung der Luft, der flüssigen und festen Nahrung gegeben sind, ausgelöst und erhalten. Wir bezeichnen diejenigen Regulationen, welche etwaige Temperaturschwankungen, Schwankungen des Feuchtigkeitsgehalts der Luft, allzu starke Flüssigkeitszufuhr mit der Nahrung ohne weiteres durch Änderungen in der Wärmeproduktion des Körpers, durch verminderte oder vermehrte Wärmeabgabe, durch erhöhte Wasserabgabe seitens der Nieren und der Schweißdrüsen auszugleichen verstehen, als *adäquierende Regulationen*.

Sie spielen im Leben des Organismus die wichtigste Rolle. Wir bewundern die Genauigkeit, mit welcher das Blut seine Wasserstoffionenkonzentration oder sein Verhältnis von Natrium-, Kalium- und Kalziumionen oder seine Temperatur aufrecht zu erhalten vermag. Wir wissen heute wie außerordentlich kompliziert die Mechanismen sind, welche dieses Ausgleichungsvermögen sichern. Dazu gehören vor allem die Drüsen mit innerer Sekretion, aber nicht minder das Nervensystem. Neben den adäquierenden Regulationen kennen wir aber am gesunden Organismus auch *prohibierende Regulationen*, welche dazu dienen, gewisse aus der Umwelt sich ergebende Schädigungen dem Organismus fernzuhalten. Ich nenne hier vor allem die Desquamationsprozesse der äußeren Haut, durch welche diese immer von neuem, wenn auch leider ohne dauernden Erfolg, von allerlei Fremdkörpern, von den bakteriellen und pflanzlichen Parasiten gesäubert wird. Ich erinnere an den Lidschlag des Auges, an die Flimmerepithelbewegung in der Trachea und in den Bronchien, an die vermehrte Sekretion der Nasenschleimhaut, an die Abschilferung der Alveolarepithelien der Lunge mit ihrer reichlichen Bildung der sogenannten Staubzellen. Alles Vorgänge, welche einer Verschmutzung des eigentlichen Organismus oder gar einer direkten Schädigung desselben vorbeugen. Wenn auch diese Regulationsmechanismen gelegentlich versagen, so ist doch an ihrer Nützlichkeit für den Organismus an sich nicht zu zweifeln. Wenn ich hier von *Nützlichkeit* spreche, so geschieht es im Sinne der organismischen Betrachtung, welche uns zwingt, alle Lebensvorgänge an ihm vom Standpunkt der Ganzheit aus zu beurteilen. Diese Betrachtungsweise gilt

---

den Sinn derselben für den Organismus, d. h. die innere Zweckmäßigkeit zugrunde zu legen (H. H. *Meyer*).

Oertel, *Horst*, Philosophy in Medicine. The Scientific Monthly, Vol. 9, Nov. 1924.

Meyer, H. *Horst*, Gesetzlichkeit des Lebens. Wien (Springer) 1924.

Ricker, G., Pathologie als Naturwissenschaft. Berlin (Springer) 1924.

natürlich nur für den Biologen und damit selbstverständlich auch für den Arzt, der es auch stets mit dem Ganzen, mit der körperlichen und seelischen Gesamtpersönlichkeit zu tun hat.

Für den Anatomen und ebenso für den Physiologen kann die biologische Betrachtungsweise ganz zurücktreten und dafür die rein naturwissenschaftliche über die kausale Verknüpfung der krankhaften Prozesse, über die physikalisch-chemischen Strukturveränderungen oder über die kolloidchemischen, rein chemischen und elektrischen Umsetzungen die alleinherrschende werden. Aber diese rein naturwissenschaftliche oder kausale Forschungsmethode führt niemals zum Ganzheitsbegriff, niemals zum Organismus. Für seine Auflösung in Ordnungsbegriffe werden wir der organismischen Ausdrucksformen, wie sie in der Selbsterhaltung, der Fortpflanzung, der Anpassung gegeben sind, niemals entbehren können.

Wenn ich für den menschlichen Organismus die adäquierenden und prohibierenden Regulationen allein genannt habe, so bin ich mir bewußt, daß bei den tierischen Organismen noch andere Regulationen, insbesondere die m e t a m o r p h o s i e r e n d e n oder umgestaltenden eine große Rolle spielen. Hierher gehören z. B. die Rückbildungen des Schwanzes und der Kiemen bei der Metamorphose der Kaulquappen, die gewaltige Einschmelzung der Leibessubstanz bei den Fischen vor der Laichungsperiode, die Umwandlungen der Insekten und vieles andere. Auch beim Menschen finden wir noch solche Metamorphosen, wenn auch nur in beschränktem Maße, z. B. die Einschmelzung der Nebennierenrinde nach der Geburt, die Involution des Thymus bei Beginn der Pubertät, die Entwicklung der sekundären Geschlechtsmerkmale unter dem Einfluß der Keimdrüsen usf.

Unter welchen besonderen Umständen kann nun ein an sich normaler Organismus durch äußere Einflüsse in seiner Anpassungsfähigkeit zu stark in Anspruch genommen, d. h. in seiner biologischen Existenz gefährdet werden und damit erkranken? Im Gegensatz zu den die Gesundheit erhaltenden natürlichen oder adäquaten Lebensreizen sind es die krankmachenden unnatürlichen inadäquaten Lebensreize. Ein jeder krankmachende Reiz führt nun an dem betroffenen Organismus eine Veränderung herbei, die wir als A f f e k t i o n bezeichnen.

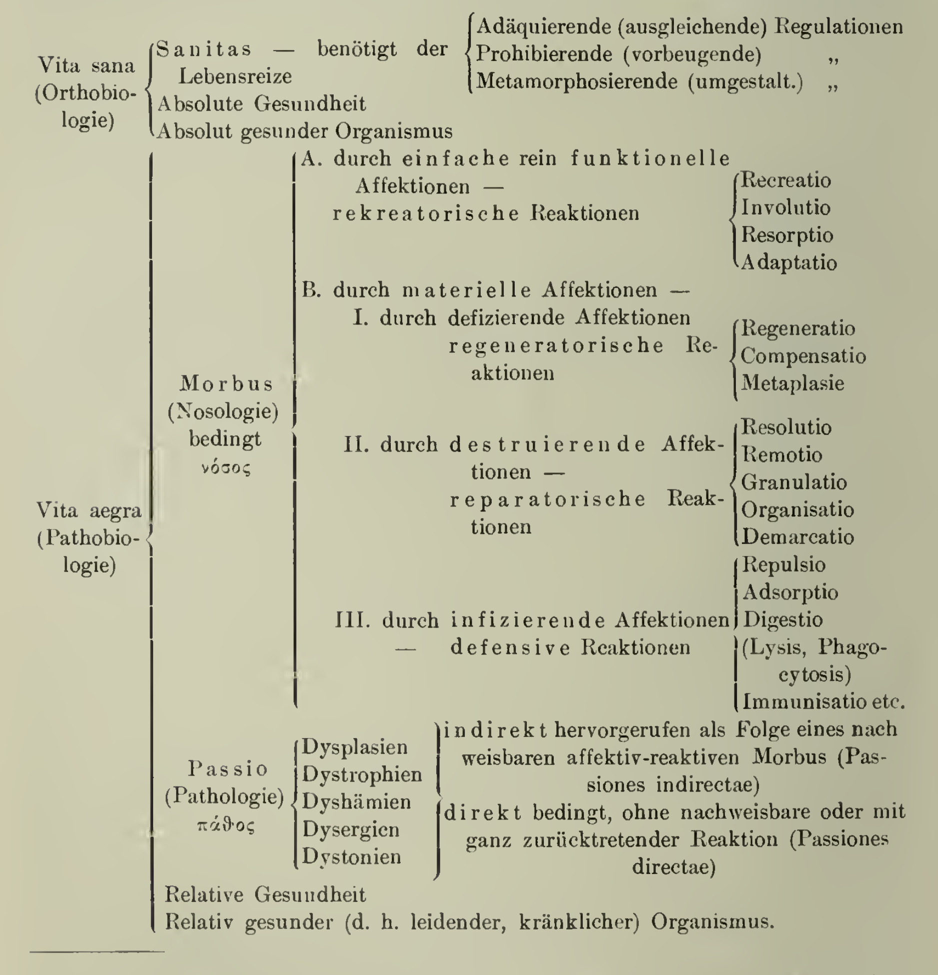
Nach der Art der von der Störung vorwiegend betroffenen Lebensfunktion werden wir, entsprechend den drei Arten derselben, auch d r e i H a u p t f o r m e n v o n A f f e k t i o n e n zu unterscheiden haben. Zunächst die S t ö r u n g d e s F o r m w e c h s e l s, vor allem diejenigen der Entwicklung und des Wachstums, die wir als D y s p l a s i e n zu bezeichnen pflegen. Zu ihnen gehört die große Gruppe der Mißbildungen und damit auch das Kapitel der Geschwülste. Eine zweite Gruppe stellt die S t ö r u n g d e s S t o f f w e c h s e l s und der Ernährung

dar, die wir unter dem Namen der Dystrophien zusammenfassen. Eine weitere Gruppe bildet die Störung des Kraftwechsels, der Wärmebildung, des elektromagnetischen Kräftespiels, welche Störungen wir als Dysergien bezeichnen und unter welchen die Lehre vom Fieber eine Hauptrolle spielt. Bei den höher organisierten Tieren, bei welchen die einzelnen Provinzen des Organismus durch ein besonderes Gefäß- und Nervensystem miteinander verbunden sind, werden auch hier allerhand Störungen zu erwarten sein, die uns besonders als Zirkulationsstörungen entgegentreten und in einem besonderen Kapitel der Dyshämien behandelt werden. Den letzten Abschnitt bilden die Leitungs- oder Spannungsstörungen des Nervensystems, die als Dystonien bezeichnet worden sind.

Das sind die fünf großen Kapitel der Störungen der Lebensfunktionen, die wir mit dem Namen der Affektionen zusammenfassen. Wie sich nun der Organismus den verschiedenen Affektionen gegenüber verhält, welche Art von Reaktion eintritt, hängt nun nicht so sehr von dem Ort des Affektes, d. h. von der Lebensfunktion ab, welche besonders betroffen worden ist, sondern vielmehr von der Art des Affektes und damit wiederum von der Art des krankmachenden Reizes. Dieses scheint uns sehr wohl verständlich, da die einzelnen Lebensfunktionen so eng miteinander verknüpft sind, daß kaum die eine ohne Mitbeteiligung der anderen geschädigt und gestört werden kann. Solange freilich diese Störungen sich in ganz geringen Grenzen halten und nur ganz schwach, wenn auch für längere Zeit einwirken, kann sehr wohl die eine oder andere Lebensfunktion ganz besonders beeinträchtigt erscheinen. In solchen Fällen, wo die Affektion sich sozusagen in den Organismus einschleicht, kann jegliche sichtbare Reaktion ausbleiben. Wir haben dann einen mehr oder weniger dauernden affektiven Zustand vor uns, den wir auch als einen leidenden Zustand, als ein Pathos zu bezeichnen pflegen. Hierher gehören vor allem ganz langsam eintretende Erschöpfungszustände, wie sie sich besonders im Gebiete des Nervensystems zeigen können. Auf solchen ganz langsam vor sich gehenden zu starken Verbrauch der Kräfte sind allerlei körperliche und geistige Schwächezustände des Individuums zurückzuführen. Je energischer aber der krankmachende Reiz wirkt, je schneller sich die Affektion einstellt, um so deutlicher pflegt auch das Ausgleichungsbestreben des Organismus, d. h. die Reaktion hervorzutreten. Die durch das krankmachende Agens hervorgerufene krankhafte Affectio und die zum Gesundheitszustand zurückstrebende Reactio geben zusammen das, was wir im Gegensatz zu dem leidenden Zustand, dem Pathos, als Krankheitsprozeß oder als Nosos zu bezeichnen pflegen. Will man daher die Lehre von den Krankheiten, die Nosologie, in ein geordnetes System bringen, so bleibt meines Erachtens nach nichts anderes übrig, als die Krankheitsprozesse nach

der Intensität des krankmachenden Effekts und der sich daraus ergebenden Art der Affektionen und Reaktionen in verschiedene Formen zu zerlegen[1]). Ich hob schon hervor, daß ganz schwache Effekte nur eine mäßige Affectio, aber kaum eine Reactio auszulösen brauchen; aber natürlich gibt es hier keine scharfe Grenze, und so leiten die einfachen Affektionen, die ohne sichtbare Reaktion verlaufen, zu jenen Formen über, bei welchen diese Reaktion mehr oder weniger deutlich sichtbar wird.

Gesundheit und Krankheit betrachtet vom Standpunkt der Regulationsmechanismen.



- Vita sana (Orthobiologie)
  - Sanitas — benötigt der Lebensreize
    - Adäquierende (ausgleichende) Regulationen
    - Prohibierende (vorbeugende) „
    - Metamorphosierende (umgestalt.) „
  - Absolute Gesundheit
  - Absolut gesunder Organismus
- Vita aegra (Pathobiologie)
  - Morbus (Nosologie) bedingt νόσος
    - A. durch einfache rein funktionelle Affektionen — rekreatorische Reaktionen: Recreatio, Involutio, Resorptio, Adaptatio
    - B. durch materielle Affektionen —
      - I. durch defizierende Affektionen regeneratorische Reaktionen: Regeneratio, Compensatio, Metaplasie
      - II. durch destruierende Affektionen — reparatorische Reaktionen: Resolutio, Remotio, Granulatio, Organisatio, Demarcatio
      - III. durch infizierende Affektionen — defensive Reaktionen: Repulsio, Adsorptio, Digestio (Lysis, Phagocytosis), Immunisatio etc.
  - Passio (Pathologie) πάθος: Dysplasien, Dystrophien, Dyshämien, Dysergien, Dystonien
    - indirekt hervorgerufen als Folge eines nachweisbaren affektiv-reaktiven Morbus (Passiones indirectae)
    - direkt bedingt, ohne nachweisbare oder mit ganz zurücktretender Reaktion (Passiones directae)
  - Relative Gesundheit
  - Relativ gesunder (d. h. leidender, kränklicher) Organismus.

1) Für die Einteilung der Krankheiten vom ärztlichen Standpunkt aus spielen Art und Stärke der Affectio und Reactio die entscheidende Rolle. Denn mit der „Erkrankung" und mit der „Heilung" hat es der Arzt zu tun. Der pathologische Anatom, welcher sich mit dem Arzt verständigen will, muß für die Einteilung der Krankheiten das gleiche Prinzip anwenden.

Die einfachste Form solcher von reaktiven Vorgängen gefolgten Affektionen ist diejenige, bei welcher nur die potentielle Energie des Organismus weitgehend erschöpft, aber das materielle Substrat desselben in keiner sichtbaren Weise verändert wird. Unter materiellem Substrat verstehe ich hier den zellulären und interzellulären Aufbau des Organismus. Ich bezeichne diese erste Gruppe als einfache oder rein funktionelle Affektionen, wie sie z. B. in einer psychischen oder körperlichen Überanstrengung, in der Unterernährung, in der falschen Ernährung, in künstlichen Zwangslagen des Körpers gegeben sind. Solchen rein funktionellen Affektionen gegenüber besitzt der Organismus, soweit er überhaupt davon Gebrauch macht, nur eine beschränkte Anpassungsfähigkeit. So kann er beim Hungerzustand das Leben wichtiger Organe auf Kosten weniger wichtiger noch eine Zeitlang im Gange halten; aber schließlich versagt auch dieses Vermögen. Der Organismus kann sich nur dann erholen, wenn ihm das nötige Material zur Anbildung neuer potentieller Energie zugeführt wird. Er wird dann mehr oder weniger schnell das nötige Ersatzmaterial heranbilden. Wir bezeichnen diese Tätigkeit als rekreatorische Reaktion. Es ist selbstverständlich, daß z. B. bei zu weit getriebener Unterernährung auch materielle Verluste am Organismus entstehen werden. So haben wir im Kriege genügend Gelegenheit gehabt, die schweren Hungeranämien, die Hungerosteoporose, die Hungerödeme kennen zu lernen.

Aber auch hier handelt es sich mehr um funktionelle Erschöpfungen z. B. des blutbildenden Apparates, der isotonischen Verhältnisse der Haut, des Kalkbindungsvermögens der Kittsubstanzen, des Tonus des Gefäßnervensystems, als um wirkliche materielle Zerstörungen. Sobald die richtige Ernährung einsetzt, kann die etwa im Überfluß angehäufte ödematöse Flüssigkeit durch Resorption beseitigt werden, osteoporotischer Knochen durch einen entsprechenden Anbau von Knochengewebe wieder befestigt werden. Die funktionelle Belastung kann umgekehrt auch in einer zu starken Zufuhr von Nahrungssubstanz, z. B. von Fetten, bestehen und der krankhafte Zustand uns als Fettmast entgegentreten. Auch dagegen vermag sich der Körper, solange die Mästung andauert, nur wenig zu wehren; sobald aber die normalen Verhältnisse wiederkehren, wird das zu viel gespeicherte Fett durch Involutionsprozesse wieder eingeschmolzen und der Körper entlastet. Alle diese verschiedenen Vorgänge fassen wir unter rekreatorischen Reaktionen zusammen.

Diesen mehr oder weniger rein funktionellen Affektionen stehen nun diejenigen gegenüber, bei denen es wirklich zu einer materiellen, d. h. geweblichen Veränderung im Organismus kommt. Auch hier können wir wieder verschiedene Gruppen unterscheiden. Bei der ersten Gruppe handelt es sich um solche Affektionen, bei denen an irgendeiner Stelle

des Organismus ein makroskopisch oder mikroskopisch nachweisbarer Defekt gesetzt wird. Wir bezeichnen dieselben als defizierende Affektionen. In ihrer reinen Form werden sie selten beim Menschen beobachtet werden, weil jede Defektbildung auch mit einer Zertrümmerung anliegenden Gewebes verbunden zu sein pflegt. Viel häufiger sehen wir solche glatten Defekte bei niederen Tieren, besonders den Kaltblütern, eintreten. Wir wissen, daß gegenüber solchen Substanzverlusten, wie sie z. B. der Verlust des Schwanzes bei der Eidechse darstellt, der Körper über ein großes Wiederherstellungsvermögen verfügt. Überall dort, wo beim Menschen durch Setzung glatter Wunden gröbere Zertrümmerungen vermieden sind, sehen wir ebenfalls das Regenerationsvermögen in fast reiner Form hervortreten. Wir wissen, daß dieses Regenerationsvermögen bei den phylogenetisch tieferstehenden Tieren viel großartiger entwickelt ist als bei höheren Tieren, und daß in der ontogenetischen Entwicklung der letzteren die Frühperioden der Entwicklung ebenfalls durch ein besseres Regenerationsvermögen ausgezeichnet sind als die späteren. Während beim erwachsenen Menschen die Haut, die Schleimhäute, Bindegewebe, Periost, Nervenfortsätze, zum Teil auch die Drüsen, wie z. B. die Leber und die Nieren, bei erhaltener Struktur der Gerüstsubstanzen ein recht gutes Regenerationsvermögen besitzen, fehlt ein solches fast ganz den glatten Muskeln, vielen Drüsen mit innerer Sekretion, den nervösen Elementen des Zentralnervensystems. Das Regenerationsvermögen selbst der Leber und der Niere wird aber stark beeinträchtigt, sobald auch die Gerüstsubstanz, die eigentliche Struktur des Organs, vernichtet wird. In allen solchen Fällen, wo keine wirkliche Regeneration möglich ist, sehen wir, daß der Organismus durch stärkere Ausbildung eines gleichwertigen Gewebes, z. B. bei doppelseitigen Organen, nach Verlust des einen Organs durch Vergrößerung des anderen den Schaden wieder gut zu machen sucht. So sprechen wir von einer kompensatorischen Hypertrophie der Niere, der Nebenniere, des Hodens, der Schilddrüse usf.

Wir fassen alle diese Vorgänge unter dem Namen der regeneratorischen Reaktion zusammen. Vielleicht könnte man dieser Gruppe auch die Metaplasien zurechnen, worunter wir bestimmte Anpassungszustände der Gewebe verstehen, wenn sie dauernd abnormen Einwirkungen ausgesetzt werden. So wandelt sich die Schleimhaut der ektropierten Harnblase, die bei der Geburt ein einfaches Übergangsepithel trägt, in eine becherzellentragende Schleimhaut um, mit typischen Schleimdrüsen, welche eine große Ähnlichkeit mit der Rectumschleimhaut besitzen. So nimmt das Epithel der prolabierten Vagina die Struktur eines verhornenden Plattenepithels an, so wandelt sich die zarte Haut der Kinderhand zur schwieligen Faust des Arbeiters. Auch die Arbeitshypertrophie des Herzmuskels bei aus-

gesprochenem Herzfehler, die Muskelhypertrophie der Balkenblase bei Prostatavergrößerung, die Hypertrophie der elastischen Strukturen der Aorta bei Schrumpfniere, das alles sind Anpassungsvorgänge, welche in der Gruppe der regeneratorisch-kompensatorischen Reaktionen unterzubringen wären.

Ganz anders liegen aber die Verhältnisse, wenn der Organismus eine destruierende Affektion erleidet. Hier handelt es sich darum, daß nicht nur ein Defekt an der Struktur gesetzt, sondern diese selbst in mehr oder weniger großem Umfange zertrümmert wird. Ehe hier die eigentlichen regeneratorischen Prozesse einsetzen können, muß das Trümmerfeld erst von den Trümmern gesäubert, eine Art Aufräumungsarbeit geleistet werden. Das beste Beispiel der menschlichen Pathologie bietet der einfache Knochenbruch. Hier kommt es zu kleineren oder größeren Splitterbildungen, zu Zerreißungen der Muskulatur und des Bindegewebes, zu Blutungen, zu Zerquetschungen des Fettgewebes. Dieses zertrümmerte Material ist in seiner Lebensfähigkeit mehr oder weniger geschädigt und stirbt zum großen Teil ab. Diese abgestorbenen und absterbenden Massen, welche zum Teil zwischen den Bruchenden des Knochens liegen, müssen nun entfernt und fortgeräumt werden, ehe seitens des Periosts die Neubildung des Knochens und seitens des Bindegewebes und der Muskulatur die übrigen Regenerationsvorgänge einsetzen können. Wir bezeichnen diese Aufräumungsarbeiten als reparatorische Reaktion. Wir rechnen zu ihnen die Resolution oder die Einschmelzung und Auflösung der geronnenen Blutmassen, die Remotion, welche sich unter dem Bilde der zellulären Verdauung der absterbenden Massen durch histiozytäre und fibrozytäre Elemente vollzieht. Je umfangreicher das nekrotische Material ist, um so mehr wird sich ein ganzer Komplex zellulärer Elemente mit eigenem Gefäßsystem entwickeln, welche wir als Granulations- oder Organisationsgewebe zu bezeichnen pflegen.

Wir wissen heute, daß gerade den heterolytischen Fermenten, welche von den Histiozyten, den Wanderzellen des Bindegewebes geliefert werden, eine große Bedeutung bei der Auflösung besonders widerstandsfähiger Strukturen, wie z. B. Knochen, Knorpel, Sehnengewebe, zukommt. Je leichter löslich die nekrotischen Substanzen sind, d. h. vorwiegend aus Blutkörperchen, Fibrin, gewöhnlichem Bindegewebe usw. bestehen, um so leichter werden sie durch autolytische Fermente oder durch heterolytische Fermente der Leukozyten verdaut und aufgelöst (v. Gaza). Wir sehen also, daß bei der Nekrolyse die verschiedenartigsten Zellen tätig sind, die je nach dem zu verdauenden Objekt ihre verschiedene Aufgabe haben. Dazu kommt noch, daß bei diesen reparatorischen und resolvierenden Vorgängen auch die plasmatischen Säfte des Körpers eine wesentliche Rolle spielen. Überall dort, wo die einfache Auflösung des abgestorbenen Materials nicht gelingt,

wird es durch das sogenannte Organisationsgewebe ersetzt, welches bei einer späteren Umwandlung in eine Narbe den eigentlichen Regenerationsprozeß mehr oder weniger zu hindern vermag. Je gewaltiger daher die Zerstörung, je stärker die Blutergüsse sind, je weniger vorsichtig die Fraktur behandelt und je weniger auf frühzeitige Fortschaffung der Blutergüsse durch therapeutische Methoden gesorgt wird, um so größer ist die reparatorische Aufgabe des Organismus, um so später können die eigentlichen regeneratorischen Vorgänge einsetzen.

Im Gegensatz zu den nicht materiellen, rein funktionellen Schädigungen, die wir auch als I n s u f f i z i e n z k r a n k h e i t e n bezeichnen könnten, stellen die eben besprochenen beiden Formen der materiellen Schädigungen, bei denen es zu Substanzverlusten oder gar zu Zertrümmerungen des Organismus kommt, durch welche die reparatorischen und regeneratorischen Reaktionen, die man auch als restituierende bezeichnet, ausgelöst werden, die sogenannten t r a u m a t i s c h e n K r a n k h e i t e n dar. So wichtig nun diese Insuffizienzkrankheiten und diese traumatischen Krankheiten sind, so treten sie doch in Hinsicht auf das klinische und therapeutische Problem weit zurück hinter der dritten Gruppe, der durch materielle Affektionen ausgelösten Krankheitsprozesse. Bei dieser dritten Gruppe handelt es sich nicht um einen einfachen Defekt oder eine gleichzeitige Zertrümmerung der Struktur des Organismus durch irgendein äußeres Agens, wie das bei einfachen Verletzungen oder Frakturen der Fall ist, sondern darum, daß das krankmachende Agens selbst in den Organismus hineingelangt, d. h. diesen verschmutzt, oder, wie wir zu sagen pflegen, infiziert. Das krankmachende, den Organismus verschmutzende Agens kann unbelebter Natur sein, wie z. B. das die Weichteile und den Knochen zertrümmernde Geschoß, welches als Fremdkörper im lebenden Organismus stecken bleibt, oder belebter Natur, wie die tierischen und pflanzlichen Parasiten, die spontan oder mit Hilfe einer anderen Verletzung in den Organismus eindringen, in ihm sich vermehren und zu dauernd neuen Schädigungen desselben führen. Zu diesen Affektionen gehören auch jene, welche weniger durch die Mikroorganismen selbst, als durch die Gifte derselben hervorgerufen werden. Das gleiche gilt für die anorganischen giftigen Substanzen, welche irgendwie in den Körper eindringen, um dort ihre schädigende Wirkung zu entfalten. Wir fassen alle diese Krankheiten, bei denen es zu einer Verschmutzung des Körpers selbst kommt, im Gegensatz zu den Insuffizienzkrankheiten und den traumatischen Krankheiten, als i n f e k t i ö s - t o x i s c h e K r a n k h e i t e n zusammen. Unter ihnen spielen die mikroparasitär bedingten die Hauptrolle.

Welche neue Aufgabe fällt jetzt dem Organismus zu? Will er

die durch die Affektion gesetzte Schädigung ausgleichen, so muß er in erster Linie versuchen, die in den Körper selbst eingedrungenen Schädlichkeiten, seien sie belebter oder unbelebter Natur, unschädlich zu machen. Er muß sie auf irgendeine Weise verarbeiten, verdauen, zersetzen, durch Kuppelungen unwirksam machen oder aus dem Körper ausscheiden. Kurzum, er muß den Körper gegen die weiteren Schädigungen der eingedrungenen Fremdmassen schützen, seinen eigenen Körper von diesen Fremdmassen reinigen. Wir bezeichnen diese Reaktionen, welche diesem Schutze oder dieser Reinigung dienen, als defensive oder expurgatorische[1]) Reaktionen. Über welche Mittel verfügt nun der Organismus, um diesen Aufgaben zu genügen? Wenn wir uns das an einem Beispiel klar zu machen suchen und dazu eine gewöhnliche Infektion mit einem Eitererreger, z. B. die Erkrankung an einem Furunkel nehmen, so gilt hier, wie erst recht für die spezifischen Infektionskrankheiten, wie Pneumonie, Typhus, Scharlach, Masern usw., der Satz, daß so gut wie niemals nur eine lokale, sondern stets auch eine allgemeine Defensivreaktion einsetzt. Die Allgemeinreaktionen sind es vielfach, welche zunächst wenigstens das Bild beherrschen. Sie entwickeln sich langsam und gehen dem Ausbruch der lokalen Erscheinungen vielfach voraus. Sie leiten sozusagen die Krankheit ein und werden deshalb auch als das Inkubationsstadium oder Prodromalstadium bezeichnet. Wir wissen heute, daß diese Allgemeinreaktionen sich schon zu einer Zeit durch Veränderungen des Blutbildes anzeigen können, ehe sonstige besonderen Symptome, außer vielleicht leichteren Temperaturschwankungen, bemerkbar werden. Da wir die Blutzellen als wichtige Faktoren bei den lokalen Defensivreaktionen noch kennen lernen werden, so kann man hier von einer allgemeinen Mobilmachung des Organismus, von einem allgemeinen Erregungszustand sprechen. Mit der Veränderung des Blutbildes, welche sich bald in einer einfachen Vermehrung der Leukozyten oder der Lymphozyten, bald in einer vorübergehenden Verminderung einer der beiden Zellarten oder in einer Verschiebung der Leukozytenformel kundgibt, geht auch eine vermehrte Ausschüttung der natürlichen, im Blutplasma gelösten Schutzkörper des Organismus einher. Diese allgemeine Mobilisierung wird erst recht deutlich, wenn auch die typischen Temperaturkurven der betreffenden Krankheit einzusetzen beginnen. Die Stärke der allgemeinen Defensivreaktion schwankt außerordentlich. Je ausgesprochener die Fieberkurven sind, um so ausgesprochener pflegen auch die allgemeinen Reaktionen zu sein. Dann treten die lokalen Reaktionen fast ganz zurück. In anderen

1) Bei den noch immer herrschenden Vorurteilen gegen die Anwendung von „Nützlichkeits"-Bezeichnungen auf dem Gebiete der Biologie wird man den von Metschnikoff bereits benutzten, von mir erneut vorgeschlagenen Ausdruck „Selbstreinigung" demjenigen der „Selbstverteidigung" vielleicht vorziehen.

Fällen, wie bei dem gewählten Beispiel der Furunkulose, erscheint die Allgemeinreaktion oft unbedeutend gegenüber der Lokalreaktion. Hier spielt sich nun der eigentliche Kampf zwischen Organismus und den eingedrungenen Mikroorganismen ab. Unter günstigen Bedingungen können wir beobachten, wie die eingedrungenen Parasiten schon frühzeitig durch die aus den Blutkapillaren ausgeschwitzten Säfte förmlich immobilisiert oder gar direkt aufgelöst werden. Wir sprechen hier von agglutinierenden und bakteriolytischen Prozessen. Wir sehen aber, daß in der Mehrzahl der Fälle neben solchen hemmenden Vorgängen auch noch zelluläre Reaktionen eine Rolle spielen, insofern die aus den Kapillaren auswandernden Leukozyten, die Metschnikoffschen Mikrophagen, an der Vernichtung der Bakterien durch phagozytäre Vorgänge sich beteiligen. Es spielen hier also extrazelluläre und intrazelluläre Verdauungsvorgänge eine große Rolle.

Mit diesen Wachstumshemmungen und leukozytären Verdauungen sind aber die reaktiven Vorgänge noch nicht erschöpft. Unter bestimmten Bedingungen, besonders bei der Ausscheidung von Giften, beteiligen sich auch die Parenchymzellen durch erhöhte Sekretion an der Ausscheidung und Unschädlichmachung der giftigen Substanzen. Noch wichtiger sind, besonders bei langsam verlaufenden Infektionen, die an der Gerüstsubstanz sich abspielenden Proliferationsvorgänge, wodurch erst das Bild der lokalen defensiven Reaktion vervollständigt wird. Insbesondere bei den schwerer verdaulichen Infektionserregern, bei den Phthisebazillen, bei den Leprabazillen, den Sporotricheen, beteiligen sich gerade die Wanderzellen des Bindegewebes, die sogenannten Histiozyten, an dem Abwehrprozeß. Sie bilden um den betreffenden Erreger herum eine Art Schutzkapsel, welche besonders bei dem Kochschen Bazillus als makroskopisch erkennbares Knötchen, als typischer Tuberkel hervortritt. Dieser setzt sich aus mehr oder weniger radiär angeordneten großen epithelähnlichen Zellen, den Epitheloidzellen, zusammen, die im wesentlichen nichts anderes als umgewandelte Histiozyten sind. Eine oder die andere dieser Zellen wandelt sich, unter Aufnahme des Kochschen Bazillus, in eine sogenannte tuberkulöse Riesenzelle um. Innerhalb dieser Zelle kann es zum Untergang des Kochschen Bazillus kommen. In ähnlicher Weise werden die Leprabazillen in den Leprazellen der sogenannten Leprome, die Sporotrichosepilze in den großen Zellen der Sporotrichome aufgenommen und, soweit möglich, vernichtet. Daß es dabei auch umgekehrt zu einer Zerstörung der Zellen durch die Pilze oder auch einer Art von neutraler Symbiose kommen kann, soll nicht unerwähnt bleiben. Jedenfalls sehen wir, daß der Organismus über die verschiedenartigsten Mittel verfügt, um der eingedrungenen Schädlichkeiten Herr zu werden. Dabei wechseln die Methoden der Selbstreinigung außerordentlich. So sehen wir, daß in anderen Fällen vor-

wiegend die Exsudation gerinnender Substanzen, d. h. die Ausschwitzung von Fibrin, die Hauptrolle bei dem Defensivprozesse spielt. Ich erinnere hier nur an die Membranbildungen bei Diphtherie, bei welchen man förmlich den Eindruck bekommt, daß sie dazu dienen, die an der Schleimhautoberfläche angesiedelten Diphtheriebazillen von derselben zu entfernen und die von ihnen gebildeten Toxine in dem feinen Maschenwerk des Fibrinnetzes zur Adsorption zu bringen. Ich will auch gleich bemerken, daß diese Defensiv- oder Expurgationsprozesse nicht immer zu ihrem Ziele führen, sondern daß der Organismus oft der eindringenden Schädlichkeit erliegt. Trotzdem wird man diese Prozesse, ihrer Bedeutung für den Gesamtorganismus nach, als Reinigungsprozesse bezeichnen müssen, weil sie in der Regel mit dem für den Organismus günstigen Ergebnis der Unschädlichmachung der eingedrungenen Schädlichkeiten endigen[1]). Erst wenn diese Reinigungsprozesse allgemeiner und lokaler Natur abgeklungen sind, können die Reparationsprozesse einsetzen. Denn bei jedem Reinigungsprozeß kommt es zu ausgedehnten Zerstörungen und Einschmelzungen der Strukturen, zur Ablagerung von ausgeschwitztem Material, zum Untergang zahlreicher Zellen, ganz abgesehen von den absterbenden und sich zersetzenden Mikroparasiten. Das Kampffeld muß erst aufgeräumt, von allem unnützen Material befreit werden, ehe die letzte Phase des Krankheitsprozesses, die Wiederherstellung der ursprünglichen Struktur, die Regeneration einsetzen kann.

Werfen wir noch einmal einen Rückblick auf die verschiedenen Gruppen von Krankheiten, die wir unterschieden haben, so sehen wir, daß, je einfacher die Affectio, um so einfacher auch die Reactio zu verlaufen pflegt. Bei den einfachen Substanzverlusten schließt sich die regeneratorische Reaktion ohne weiteres an die Affectio an, sobald überhaupt Gelegenheit zur Reaktion gegeben ist. Bei den traumatischen Krankheiten folgt erst die reparative Reaktion, ehe die regenerative Reaktion einzusetzen vermag. Bei den infizierenden Affektionen endlich sehen wir zunächst eine defensive Reaktion, dann eine reparative Reaktion, dann endlich eine regenerative und, soweit das nötig, eine rekreative Reaktion einsetzen. Wir unterscheiden daher auch bei jeder Infektionskrankheit das Inkubationsstadium, in

1) Die Tatsache, daß leider gar manche dieser „Selbstreinigungs"-Versuche nicht zum vollen Ziele führen, entkleidet diese Reaktion nicht ihres an sich nützlichen Charakters. Jedenfalls besitzt der Organismus keine besseren gegen die bestimmte Affektion. Von Schädlichkeit dieser Reaktionen könnte man nur dann reden, wenn sie regelmäßig mit einer weiteren Schwächung der biologischen Existenz des Individuums verbunden sind. Davon ist keine Rede. Vielmehr leiten sie gerade das ein, was man gewöhnlich Heilung nennt. Bleiben sie aber bei einem zu stark geschwächten Individuum ausnahmsweise aus, so geht dieses sicher zu Grunde (z. B. bei schweren septischen Formen der Pneumokokken-Infektion ohne eigentliche Lungenentzündung).

welchem sich die allgemeinen Defensivreaktionen vorbereiten, den eigentlichen Höhepunkt der Krankheit, in welchem die lokalen Defensivprozesse mit das Bild beherrschen, dann die Genesungsperiode mit den reparativen und regenerativen Prozessen, und endlich die Erholungsperiode mit den rekreativen Prozessen. Da bei allen diesen reaktiven Prozessen es derselbe Organismus ist, der mit dem gleichen Material an Säften und Zellen die verschiedenen Aufgaben erledigen soll, so ist es klar, daß ganz scharfe Grenzlinien zwischen den verschiedenen Reaktionen nicht gezogen werden können, daß vielmehr die zelligen Wucherungen des Defensivprozesses langsam übergleiten in die reparativen Zellwucherungen, und diese wieder in die regeneratorischen. Man könnte daher einwenden, daß es gar keinen Sinn hätte, eine solche Einteilung der Affektionen und Reaktionen vorzunehmen. Es ist für unser therapeutisches Handeln aber nicht gleichgültig, ob wir den Organismus in einer Defensivreaktion oder in einer reparativ-regenerativen Reaktion, die wir weiterhin zusammenfassend als restituierende Reaktion bezeichnen wollen, unterstützen müssen. Bei der Defensivreaktion werden doch allerlei spezifische gerade gegen die betreffende Infektion gerichtete Vorgänge ausgelöst, die bei den restituierenden Reaktionen fehlen oder ganz zurücktreten. Aber auch dort, wo die Spezifizität des Defensivprozesses nicht so deutlich ist, wie etwa beim Tuberkel, beim Sporotrichom, Leprom usw., werden wir bei sorgfältiger Analyse des ganzen Krankheitsprozesses doch festzustellen vermögen, welcher Art die Reaktion ist. Alle Reaktionen, welche gegen exogene Schädlichkeiten gerichtet sind, werden wir als defensive bezeichnen müssen, alle diejenigen Reaktionen, welche sich gegen endogen entstandene, aus den Körperzellen selbst herzuleitende, für den Körper überflüssige oder unbrauchbare Substanzen richten, werden wir als reparative zu bezeichnen haben, während wir dort, wo ein einfacher Wiederersatz verloren gegangenen Gewebes sich vollzieht, von regenerativen Reaktionen sprechen. Wo aber überhaupt keine materielle Veränderung am zelligen Aufbau des Organismus stattgehabt hat, wird der Ausdruck rekreative Reaktion am Platze sein. Es muß dabei zugegeben werden, daß gerade die reparative und regenerative Reaktion wegen ihrer vielfachen Übergänge oft schwer auseinanderzuhalten ist, während sie beide zusammen als endogen bedingte Reaktion der exogen bedingten defensiven Reaktion gegenüber viel leichter abzutrennen sind. Daher haben wir auch vorgeschlagen, diese beiden Reaktionen zusammen als restituierende Reaktion der defensiven Reaktion gegenüberzustellen.

Leider führen diese so fein abgestuften Reaktionen des affizierten Organismus so gut wie niemals zu einer vollständigen Restitution. Das geschieht natürlich am leichtesten bei den Affektionen

geringsten Grades, den einfach funktionellen Erschöpfungen. Schon bei den traumatischen Affektionen pflegt, wenn sie auch noch so geringfügig sind, eine mehr oder weniger deutlich erkennbare dauernde Veränderung am Organismus zurückzubleiben. Erst recht gilt das für die infizierenden Krankheitsprozesse. Wenn wir auch bei einer gewissen Zahl derselben eine Art von Immunität gegen das Krankheit erzeugende Agens auftreten sehen, so sind wir doch nicht sicher, wie weit dieser einseitige Schutz durch verminderte Widerstandsfähigkeit nach anderer Seite hin erkauft worden ist. Aber noch wichtiger ist, daß bei der Mehrzahl aller Infektionskrankheiten solche Schutzwirkung, wenn überhaupt, nur für kurze Zeit auftreten, und oft genug der Organismus immer wieder von neuem von der Infektion befallen wird. Vor allem aber bleiben an den verschiedenen Organen, an welchen sich die verschiedenen krankhaften Prozesse abgespielt haben, so vor allem am Herzklappenapparat bei der rheumatischen Endocarditis, an der Niere nach überstandener Nephritis, am Gehirn nach überstandener Encephalitis, an den Lungen und an den Pleuren nach überstandener Pneumopleuritis dauernde anatomische Veränderungen zurück, welche eine verminderte Anpassungsfähigkeit des betreffenden Organs bedingen. Jede Unvorsichtigkeit, jede Belastung des einmal erkrankt gewesenen Organs kann von neuem zu krankhaften Funktionsstörungen führen, stellt sozusagen eine Ursache zur neuen Erkrankung dar. Jede Krankheit hinterläßt somit einen leidenden Zustand, jeder Nosos hat ein, wenn auch noch so unscheinbares Pathos zur Folge. Die aus dem Krankheitsprozeß resultierende Dauerstörung kann nun die verschiedenen Lebensfunktionen in verschieden starker Weise betreffen. So wird, je nach der Art des Krankheitsprozesses, bald eine Entwicklungsstörung, wie z. B. das gehemmte Wachstum der Extremitäten nach abgeklungener Poliomyelitis acuta anterior, bald eine Stoffwechselstörung, wie z. B. ein Diabetes nach infektiösen Prozessen des Pankreas, oder eine Zirkulationsstörung nach Ablauf einer Endocarditis zurückbleiben. Wir nennen diese Leidenszustände, welche im Anschluß an eine Krankheit zurückbleiben, die indirekt erworbenen Leiden, gegenüber denjenigen Leiden, welche durch äußere krankmachende Einflüsse direkt, ohne sichtbar nachfolgende Reaktionsvorgänge, bedingt worden sind.

So hätten wir einen Überblick über die nach dem wechselnden Angriffspunkt des krankmachenden Agens sich ergebenden verschiedenen Arten von Affektionen der wichtigsten Lebensfunktionen und über die nach der Art des krankmachenden Agens sich ergebenden verschiedenen Reaktionen des menschlichen Organismus kennen gelernt. Die allgemeine Pathologie ist nichts anderes, als eine Lehre der krankhaften Affektionen und der der Gesundheit zustrebenden Reaktionen. Sie werden sich wundern, daß in dieser Klassifizierung der

allgemeinen Pathologie kein Raum für den Begriff der Entzündung geblieben ist. Über ihn hat sich in den letzten Jahren in Deutschland ein lebhafter Streit erhoben und ich fühle mich verpflichtet, Ihnen kurz darüber zu berichten. Erscheint es doch wunderbar, daß namhafte Pathologen, wie Andral, Thoma und Ricker den Entzündungsbegriff aus der Pathologie gestrichen sehen wollen, während er doch noch heute in allen Lehrbüchern der Pathologie einen so breiten Raum für seine Darstellung beansprucht. Der bekannte Hämatologe Naegeli hat sich einmal folgendermaßen geäußert: „Es ist ein Beweis einer geringen wissenschaftlichen Entwicklung einer Disziplin, wenn die logischen Begriffe, mit denen sie operiert, nicht fixiert sind, wenn der eine diesen, der andere jenen Sinn demselben Namen beilegt." Ich glaube, daß das voll und ganz auf unsere Wissenschaft, soweit es sich um den Entzündungsbegriff handelt, zutrifft. Auch wir legen diesem Begriff eine wechselnde Bedeutung zu, und daher kommt aller Streit. Der Name „Entzündung" oder „Phlogosis" oder „Inflammatio" war ja vor mehr als 2000 Jahren geprägt worden und umfaßte nichts anderes, als einen klinischen Symptomenkomplex. Wo dieser Symptomenkomplex des Rubor, Tumor, Kalor und Dolor vorhanden war, durfte man von Entzündung reden. Wo eines oder gar mehrere Symptome des Komplexes fehlten, aber nicht. Wie aber hat sich seitdem der Entzündungsbegriff geändert! Mit der Wiederaufnahme der anatomischen und erst recht mit der Einführung der histologischen Untersuchungsmethoden ist an die Stelle des klinischen Symptomkomplexes mehr und mehr ein morphologischer Symptomkomplex getreten. Da an der Leiche die beiden wesentlichen Merkmale der Entzündung des lebenden Organismus, nämlich Rubor und Kalor und erst recht nicht das unwesentliche Symptom des Dolor festzustellen waren, so konnte sich die Histologie im wesentlichen nur mit dem entzündlichen Tumor beschäftigen. Um ihn und um seine Entstehung ging der Streit des vorigen Jahrhunderts. Die Phänomene der entzündlichen Zirkulationsstörungen traten als solche selbst dort, wo sie am lebenden Tier studiert werden konnten, viel zu sehr zurück. Wir können heute die formale Genese des entzündlichen Tumors als im wesentlichen geklärt ansehen. Wir wissen, daß neben den flüssigen Ausscheidungen aus den Gefäßen zelluläre Anhäufungen die Hauptrolle spielen, unter denen wir die hämatogenen Wanderzellen mit ihren leukozytären und lymphozytären Formen von den histiozytären Wanderzellen sowie den Fibroblasten und Angioblasten viel besser zu unterscheiden verstehen als früher. Wir wissen heute, daß je nach der Art des Infektionserregers alle diese verschiedenen Zellen in wechselnder Menge an dem Aufbau des entzündlichen Tumors beteiligt sein können. Weil nun bei allen diesen Prozessen die Veränderung am Gefäßsystem, die Exsudation und Emigration im Vordergrund zu stehen pflegt, so haben

einzelne Autoren geglaubt, dieses Phänomen als das einzig zuverlässige Merkmal des entzündlichen Vorgangs bezeichnen zu müssen. Wo die Leukozytenemigration fehlt, darf nicht von Entzündung gesprochen werden. So wird der Entzündungsbegriff, besser gesagt, der Symptomenkomplex der Entzündung willkürlich eingeschränkt. Auf der anderen Seite genügt der Nachweis lebhafter Zellproliferation, wie z. B. bei der Bildung eines Tuberkels, vielen Autoren, um von Entzündung zu sprechen, obwohl hier von einer besonderen Hyperämie, von einer besonderen Wärmebildung keine Rede sein kann. Ja, wir haben uns daran gewöhnt, von „kalten" Abszessen zu sprechen, denen also das wichtigste Merkmal der Entzündung, die Erhitzung des betreffenden Teiles abgeht. Wir sehen daraus klar, daß sich die morphologischen Merkmalsbegriffe in keiner Weise mehr mit den klinischen Merkmalsbegriffen decken. Dadurch ist eine große Unsicherheit in die Definition der Entzündung hineingekommen. Diese Unsicherheit wurde noch dadurch erhöht, daß mit der zunehmenden Erkenntnis über die wichtigsten Ursachen der sogenannten entzündlichen Prozesse die mikroparasitäre Ätiologie mehr und mehr in den Vordergrund geschoben wurde. Da wir gerade bei den Infektionskrankheiten, wenigstens bei der Mehrzahl derselben sowohl klinisch wie auch morphologisch die betreffenden Entzündungssymptome, auf der einen Seite Rubor, Kalor, Tumor, Dolor, auf der anderen Seite Exsudation, Emigration, Proliferation besonders lebhaft sich ausbilden sehen, so haben sich vor allem die Kliniker und insbesondere die Chirurgen und Gynäkologen mehr und mehr daran gewöhnt, unter entzündlichen Krankheiten die Infektionskrankheiten zu verstehen, d. h. entzündliche Reaktion mit Reaktion gegen Infektion zu identifizieren. Es ist daher selbstverständlich, daß der Chirurg und der Gynäkologe unter einer nach aseptischer Laparotomie auftretenden Peritonitis nur die infektiös bedingte versteht. Wenn er daher den pathologischen Anatomen bei der etwaigen Autopsie frägt, ob sich an der Leiche die Zeichen einer Peritonitis gefunden haben, so versteht er darunter die Zeichen einer Infektion. Der pathologische Anatom aber, welcher sich nach seinen histologischen Merkmalen, nämlich der Exsudation, Emigration und Proliferation und nicht nach der Ätiologie richten soll, muß feststellen, daß jede Bauchhöhlenoperation und jede Bauchschnittwunde, auch wenn sie noch so aseptisch vollzogen ist, doch von den Zeichen der Entzündung gefolgt ist. Nicht die Infektion ist es, sondern das Trauma, welches in diesem Falle die reparierenden Reaktionen auslöst, die unter ganz ähnlichen Bildern der Hyperämie, der Emigration, der Proliferation verlaufen, wie die defensiven Reaktionen. Er wird also nach den histologischen Merkmalen eine Dermatitis, eine Peritonitis zu diagnostizieren haben. Aber diese Peritonitis ist keine infektiös bedingte, keine defensive,

sondern eine traumatisch bedingte reparative. Ganz das gleiche gilt für die entzündlichen Prozesse des Kniegelenks; auch hier kennen wir neben den infektiösen Formen solche, welche rein durch ein Trauma bedingt sind, und die auch klinisch alle Symptome der Entzündung aufweisen. Auch das Gehirn bietet schlagende Beispiele. Neben der typischen Abszeßbildung kennen wir die atherosklerotisch oder traumatisch bedingten Erweichungsherde, in deren Umgebung sich ganz ähnliche, wenn auch nicht so lebhafte Reaktionen abspielen können, wie bei der Abszeßbildung. Aber der Neurologe sträubt sich genau so stark wie der Chirurge oder Gynäkologe, bei einem nichtinfektiös bedingten Prozeß von einer Encephalitis oder Myelitis zu reden. So wird auch kein Kliniker den Organisationsvorgang in einem Niereninfarkt als Nephritis bezeichnen, obwohl hier alle morphologischen Symptome der Entzündung gegeben sind.

Wie soll man nun diesen Widerspruch der Meinungen lösen? Meiner Meinung nach gibt es nur zweierlei Wege; entweder gibt man den Entzündungsbegriff vollständig auf und spricht nur von regenerativen, reparativen und defensiven Reaktionen[1]). Aber der Entzündungsbegriff ist zu stark eingewurzelt, als daß man ihn sofort aus dem Wortschatz der Mediziner streichen könnte. Behält man ihn aber vorläufig bei, dann kann derselbe weder nach klinischen noch nach morphologischen Merkmalen allein bestimmt werden, weil zu viel Widersprüche zwischen beiden bestehen. Wir müssen jedenfalls versuchen, zu einer klareren Begriffsbestimmung zu gelangen, um damit eine Verständigung zwischen Kliniker und Morphologen herbeizuführen. Das aber ist nur möglich, wenn man statt der rein beschreibenden Definition die Definition nach dem Sinne oder der Bedeutung des ganzen Vorganges für den Organismus wählt. Ich habe diese Definition als die funktionelle Definition[2]) bezeichnet. Wenn man sich nun fragt, welcher Sinn dem Entzündungsprozeß zukommt, so geht aus der Wahl des Wortes Entzündung ohne weiteres hervor, daß schon das Altertum damit den Zustand einer besonderen Erregung, einer besonderen Lebhaftigkeit verstand. Das Wort Entzündung bedeutet also, kurz gesagt, Erregungszustand des Organismus. Da nun alle Reaktionen, wenigstens diejenigen, welche durch materielle Schädi-

---

1) Ich bin nie ein Verteidiger des Entzündungsbegriffs gewesen. Vielmehr habe ich mich bemüht, seine Unhaltbarkeit nachzuweisen. Ich wäre also ganz damit einverstanden, wenn er fortfiele. Wenn man ihn aber aus historischen und praktischen Gründen beibehält, so muß man ihm einen ganz bestimmten, allen geläufigen Sinn geben. Das war mein Streben.

2) In dem großen Referat über Entzündung (Path. Ges. Göttingen, 1923) hat sich auch Rößle ohne Einschränkung zu dieser funktionellen Betrachtung bekannt.

gungen hervorgerufen werden, einen Erregungszustand des Organismus darstellen, so könnte man alle materiell bedingten Erregungszustände als entzündliche Reaktionen bezeichnen, d. h. Entzündung und Reaktionszustand identifizieren. Wir würden diese dann je nach ihrer auslösenden Ursache oder nach ihrer funktionellen Leistung, was auf das gleiche hinauskommt, in eine regenerative, reparative und defensive Entzündung zu trennen haben. So würden wir die an einem durchschnittenen Nerven sich abspielenden, mit lebhafter Zellproliferation einhergehenden Neubildungsvorgänge als regenerative Neuritis, die an einem Niereninfarkt vor sich gehenden Organisationsprozesse oder die an einem Erweichungsherd des Gehirns sich abspielenden Resorptionsprozesse als reparative Nephritis oder reparative Encephalitis, und endlich die bei einer Staphylokokkeninfektion des Knochenmarks sich entwickelnde Eiterung als defensive Osteomyelitis zu bezeichnen haben. Jedenfalls wird durch die Beifügung des Adjektivs auch für den Kliniker ohne weiteres klar herausgehoben, um welche Art von Erregungszustand oder entzündlicher Reaktion es sich handelt. So würde auch der Kliniker es sofort verstehen, wenn er auf seine Frage nach dem Verlauf einer Bauchhöhlenoperation die Antwort erhält, daß sich zwar eine reparativ-regenerative Peritonitis, aber keine defensive Peritonitis habe nachweisen lassen.

Nun wird man allerdings einwenden können, daß in der Regel die Reaktionsprozesse bei der Regeneration und bei der Reparation selten so hohe Grade erreichen, wie bei den defensiven Reaktionen, und daß deswegen eine Ausdehnung des Entzündungsbegriffs auf die reparative und regenerative Reaktion unangebracht erscheint. Das trifft bis zu einem gewissen Grade zu. Es ist zweifellos richtig, daß wir gerade bei den defensiven Prozessen die klinischen Erscheinungen der Entzündung, von welchen her der Prozeß nun einmal seinen Namen hat, am besten ausgeprägt finden. Ihnen entsprechen dann auch mikroskopisch die Zeichen besonders lebhafter Reaktion, die uns in hyperfunktioneller Schwellung der Zellen, in auffallend starker Exsudation und Emigration, in lebhafter Proliferation unter gleichzeitiger Hyperämie entgegenzutreten pflegen. Man wird daher dem Kliniker durchaus zustimmen können, wenn er verlangt, daß unter Entzündung schlechtweg nur die infektiös bedingte oder defensive Reaktion gemeint sein soll. Ich glaube, daß wir uns auch alle auf diesen Vorschlag einigen können. Wir müssen nur bedenken, daß auch die defensiven Prozesse nicht immer so lebhaft aufzutreten brauchen, daß sie den sogenannten klassischen histologischen Symptomenkomplex der funktionellen Hyperämie, der Exsudation, Emigration und Proliferation darbieten. Man wird berücksichtigen, daß das, was wir entzündliche Reaktion nennen, in Wirklichkeit nur ein

Ausdruck besonders intensiver Reaktion ist[1]). Da aber dieser Intensitätsgrad der Reaktion, den wir eben als Entzündung bezeichnen, ungemein häufig, ja fast regelmäßig gerade bei der defensiven Reaktion erreicht wird, so erscheint es durchaus angängig, entzündliche Reaktion und defensive Reaktion im gewöhnlichen Sprachgebrauch miteinander zu identifizieren.

Wir dürfen aber nicht vergessen, daß unter besonderen Umständen auch bei der reparativen und bei der regenerativen Reaktion der Vorgang eine solche Lebhaftigkeit erreicht, daß alle charakteristischen morphologischen, ja selbst klinischen Zeichen der Entzündung gegeben sind, wie z. B. bei der durch ein Trauma hervorgerufenen Gelenkerkrankung oder den Erscheinungen nach einem schweren Knochenbruch. Wir sind dann durchaus berechtigt, auch hier von Entzündung zu sprechen, wir müssen dann aber, um Mißverständnisse zu vermeiden, von einer reparativen Arthritis, von einer reparativen Osteoperiostitis sprechen, damit der Kliniker weiß, daß wir nicht eine infektiös bedingte defensive Entzündung darunter verstehen.

Aus den obigen Ausführungen geht das eine hervor, daß wir bei wissenschaftlichen Diskussionen über den entzündlichen oder nicht entzündlichen Charakter einer Erkrankung uns klarer als bisher ausdrücken müssen; denn Entzündung ist nur ein Intensitätsbegriff. Wenn wir aber über den entzündlichen oder nichtentzündlichen Charakter eines Vorgangs diskutieren, dann wollen wir weniger wissen, ob der Vorgang die und die Intensität erreicht hat, als vielmehr feststellen, welchen Charakter er hat, welche Bedeutung ihm zukommt, welche Funktion er besitzt. Wir wollen wissen, ob es sich um einen defensiven Vorgang, einen regenerativen oder reparativen handelt. Das können wir in der Regel nur durch den Nachweis der auslösenden Ursache, der Infektion, oder des traumatischen Faktors. Wo uns das aus der Erfahrung heraus nicht gelingt, sind wir, soweit das klinische Krankheitsbild und die Anamnese im Stiche läßt, entweder vor ein Non liquet gestellt oder wir können den wahren Charakter der Reaktion nur vermuten, indem wir bei besonderer Intensität derselben mit einem gewissen Recht einen defensiven Vorgang annehmen. Ich glaube, daß mit dieser funktionellen Betrachtung der ganzen Geschehnisse der alte und immer wieder auftauchende Streit über den Entzündungsbegriff ganz vermieden werden kann. Die Frage-

1) Unter lokaler „Entzündung" im historischen Sinne ist ein durch bestimmte klinische Merkmale (Rubor, Kalor, Tumor) und bestimmte histologische Merkmale (Exsudation, Emigration, Proliferation) charakterisierter Intensitätsgrad der materiell bedingten Reaktionen zu verstehen, welcher am leichtesten und häufigsten bei der sog. defensiven Reaktion erreicht wird. Daher die für den Kliniker geläufige Gleichsetzung von lokaler Entzündung mit defensiver Reaktion.

stellung hat sich im Laufe der Jahrhunderte verschoben und damit auch die Antwort. Wir fragen heute nicht mehr, ist das Entzündung oder nicht, sondern wir fragen vielmehr, welche Bedeutung hat dieser Vorgang für den Organismus. So hätten wir auch den Entzündungsbegriff in die funktionelle Betrachtung aller pathologischen Vorgänge eingereiht. Wir sehen, daß wir es mit fünf Hauptgruppen funktioneller Schädigungen und mit vier Hauptgruppen funktioneller Reaktion zu tun haben. Aus ihrem Zusammenwirken bauen sich alle uns bekannten Krankheitsprozesse auf.

Es wäre reizvoll, jedes dieser neun Hauptkapitel der allgemeinen Pathologie in kurzer Skizzierung an uns vorüberziehen zu lassen, um somit einen Gesamtüberblick über den wesentlichen Inhalt der allgemeinen Pathologie zu gewinnen. Aber die Zeit verbietet eine solche Betrachtnug und zwingt vielmehr, noch zu einigen anderen wichtigen Definitionen, deren Anwendung in der Pathologie auch eine sehr schwankende und leider auch sehr verwirrende ist, Stellung zu nehmen. Und zwar betreffen diese Definitionen gerade das andere Kapitel, nämlich das der Affektionen.

Was man unter Störung der Entwicklung und des Wachstums zu verstehen hat, erscheint wohl ohne weiteres klar und doch ist bekanntlich die Definition der Mißbildungen oder sogenannten Dysmorphien, welche in diese Gruppe gehören und das Endergebnis der Dysplasie sind, noch immer umstritten. Ich glaube, daß auch hier die nötige Einigung gewonnen werden kann, wenn man sich darüber klar wird, daß die Dysplasie zu einem ganz verschiedenen Ergebnis führen muß, je nach der Zeit, zu welcher sie einsetzt. Ich habe daher vorgeschlagen, die Dysmorphien in solche verschiedener Ordnung zu zerlegen. Unter Dysmorphie I. Ordnung verstehe ich solche Störungen, welche das Anlagematerial treffen; hier handelt es sich entweder um idioplasmatische Störungen, aus welchen dann vererbbare Mißbildungen resultieren, oder um zytoplasmatische Störungen, die zu übertragbaren Mißbildungen Veranlassung geben. Zur ersteren Gruppe gehören die bekannten vererbbaren Mißbildungen der Farbenblindheit, des partiellen Albinismus, der Spaltehand und des Spaltefußes usf.; zur letzteren die allmählich in den Generationen verschwindenden Farbenwechsel, welche durch Abkühlung oder Erwärmung der Eier während der Sensibilisationsperiode beim Koloradokäfer, bei Schmetterlingen usw. hervorgebracht werden können.

Zu den Dysmorphien II. Ordnung rechne ich die somatoplasmatischen Störungen in der embryonalen Entwicklungsperiode. Aus ihnen entstehen die nicht vererbbaren Mißbildungen, die wir als Zyklopie, als Anencephalie, als Rhachischisis, Hernia funiculi umbilicalis usw. kennen. Unter Dysmorphien III. Ordnung verstehe ich die somatoplasmatischen Störungen der extrauterinen Wachstumsperiode. Wir

bezeichnen sie als Verkümmerungen. Wir kennen die einseitige Verkümmerung der Extremitäten nach Poliomyelitis acuta anterior; wir kennen aber auch den Kümmerwuchs bei Störungen der Drüsen mit innerer Sekretion.

Die Dysmorphien IV. Ordnung endlich umfassen die somatoplasmatischen Störungen des ausgewachsenen Organismus. Zu ihnen rechnen die zahllosen Verstümmelungen, wie sie uns der Krieg erst von neuem in erschreckender Zahl vor Augen geführt hat. Die Dysmorphien III. und IV. Ordnung werden auch als sogenannte Krüppelbildungen den Dysmorphien I. und II. Ordnung, d. h. den Mißbildungen im eigentlichen Sinne gegenübergestellt.

Die übrigen Störungen des Formwechsels, sowie diejenigen des Kraftwechsels, der Zirkulation und der nervösen Reizleitung geben im großen und ganzen zu keinen besonderen terminologischen Bemerkungen Anlaß, wohl aber das Kapitel der Stoffwechselstörungen, mit denen wir uns in anderen Vorlesungen noch genauer beschäftigen wollen. Man hat für diese Stoffwechselstörungen noch heute vielfach Ausdrücke, wie passive Vorgänge, regressive Ernährungsstörungen, vor allem aber den Ausdruck Degeneration im Gebrauch. Da ich der Meinung bin, daß gerade das Wort Degeneration z. B. in der Lehre von der Verfettung eine große Verwirrung angerichtet hat, so scheint es mir notwendig, auch hier erst die Begriffe zu klären, ehe wir in eine nähere Besprechung der Stoffwechselstörungen eintreten. Ich möchte darauf hinweisen, daß diese verschiedenen genannten Ausdrücke vielfach aus Arbeitsgebieten stammen, welche die Lebensvorgänge und die hierfür notwendigen Lebensreize von einem ganz anderen Standpunkte aus betrachten, als es die allgemeine Pathologie und die klinische Medizin tun kann. Vom zeitlichen Standpunkt aus können wir die adäquaten Lebensreize in drei große Gruppen einteilen[1]). Erstens in die aktuellen oder funktionellen Reize; mit ihnen beschäftigt sich vorwiegend der physiologische Physiker. Er befaßt sich hauptsächlich mit der Frage der Überführung der potentiellen in die kinetische Energie. Der Reiz ruft Tätigkeit hervor, d. h. eine Aktion oder, wie der Physiologe auch zu sagen pflegt, eine Reaktion. Der Ausdruck ist hier aber in einem ganz anderen Sinne gebraucht, als in der Pathologie. Ein reagierendes Organ ist ein tätiges Organ, welchem das ruhende oder sich passiv verhaltende Organ gegenübersteht. Um Verwechslungen zu vermeiden, wäre es daher richtiger, wenn der Physiologe nur von Aktion und nicht von Reaktion, und der

---

1) Über Begriffsbestimmung und Einteilung der Reizes s. Jensen, O., Reiz, Bedingung und Ursache in der Biologie, Abh. 2. Theor. Biol., Kap. II, 1921. Von der quantitativen und qualitativen Differenzierung der Reize wird hier abgesehen.

Pathologe von Affektion und Reaktion, aber nicht von aktiv und passiv sprechen würde.

Reiztypen.

I. Physiologische adäquate Reize — Lebenserhaltende Reize
1) aktuelle Reize — funktionelle Reize
(Forschungsgebiet der Physiologen)
potentielle und kinetische Energie — Actio und Passio
2) periodische Reize — nutritive Reize
(Forschungsgebiet der physiologischen Chemiker)
Stoffwechsel — Assimilatio und Dissimilatio
3) Dauerreize — formative Reize
(Forschungsgebiet der Anatomen)
Wachstum — Progressio und Regressio
Entwicklung — Evolutio und Degeneratio
II. Pathologische inadäquate Reize. — Krankheitserzeugende Reize
(Forschungsgebiet der Pathologen)
Gesundheit — Krankheit — Affectio — Reactio.

Eine zweite Gruppe von Reizen sind die periodischen oder nutritiven Reize. Sie interessieren vor allem den physiologischen Chemiker. Er beschäftigt sich mit den chemischen und kolloidchemischen Fragen des Stoffwechsels. Für ihn haben die Lebensvorgänge nur ein negatives oder positives Vorzeichen, er kennt nur Assimilation und Dissimilation, Hydratation und Synhäresis usw.; für ihn gibt es kein aktiv und passiv. Soweit er gleichzeitig physiologischer Physiker ist, weiß er, daß die Aktion im wesentlichen mit dissimilatorischen Prozessen verbunden ist; daher übt die Funktion einen nutritiven Reiz aus, indem sie indirekt assimilatorisch wirkt.

Die letzte Gruppe bilden die kontinuierlichen oder formativen Reize. Sie sind das Forschungsobjekt des Morphologen. Die Rückbildung und die Einschmelzung der lebenden Substanz, das sind die katabiotischen oder regressiven Prozesse, mit ihrem Gegensatz, der Anbildung neuer Substanz; das sind die bioplastischen oder progressiven Prozesse. Da die Anbildung neuer Substanz nicht ohne vermehrte Zufuhr von Nahrungsstoffen und die erhöhten Stoffwechselvorgänge nicht ohne erhöhten funktionellen Reiz von außen vor sich gehen können, so hängen funktionelle, nutritive und formative Reize auf das innigste zusammen. Mit keiner dieser drei Reizgruppen hat es aber der Pathologe in erster Linie zu tun. Für ihn steht nicht der aktive und der passive Zustand, nicht die Assimilation und Dissimilation, nicht der Aufbau oder Abbau der lebenden Substanz im Vordergrund des Interesses, sondern allein die Frage, ob der betreffende Vorgang für den Organismus ein gesunder oder ein krankhafter ist, d. h. seine biologische Existenz sichert oder gefährdet. Er studiert

die Lebensreize nach ihrer gesundheitserhaltenden oder gesundheitsschädigenden Bedeutung, er spricht daher von adäquaten und inadäquaten Reizen; er bezeichnet die letzteren auch als affektive Reize, weil durch sie die Affektionen im Organismus hervorgerufen werden. Ihn interessieren, soweit er sich mit dem kranken Organismus beschäftigt, in erster Linie die affektiven und reaktiven Vorgänge. Das sind die Ausdrücke, mit welchen er die Vorgänge im Organismus bewertet. Es ist grundsätzlich falsch, für solche pathologischen Vorgänge Ausdrücke zu verwenden, welche ganz anderen Betrachtungsweisen entstammen. Daher sollen wir Benennungen wie regressive Ernährungsstörungen, passive Ernährungsstörungen vermeiden, weil ihnen in bezug auf den kranken Organismus kein rechter Sinn untergelegt werden kann. Es können sehr wohl regressive Vorgänge, z. B. Einschmelzungen oder Rückbildungen der Urniere, des Thymus, der weiblichen Keimdrüse vorkommen, welche durchaus in den Rahmen des Physiologischen, des Nützlichen, des Gesundheitserhaltenden gehören. Ebenso ungeeignet ist der Ausdruck Degeneration. Er ist ebenfalls einem ganz anderen Betrachtungsgebiet als dem der Pathologie entnommen und bedeutet nichts anderes als Minderwertigkeit. Er wurde daher auch von Virchow zunächst in diesem rein funktionellen Sinne der Minderwertigkeit eines Organs gebraucht. Aber indem Virchow selbst ihn mehr und mehr auf das Morphologische übertrug, hat er schließlich einen rein morphologischen Charakter bekommen, so daß man schließlich unter den degenerativen Prozessen fast alle Stoffwechselstörungen verstand. Hier sollte eben das Protoplasma der Zellen oder der übrigen Gewebsbestandteile durch allmähliche Zersetzung, d. h. sogenannte Entartung in die betreffenden neu auftretenden chemischen Körper übergehen.

In diesem Sinne sprach man von einer fettigen Degeneration, Glykogendegeneration, Amyloiddegeneration usf. und war der Überzeugung, daß alle diese Stoffe durch einen Entartungsprozeß der protoplasmatischen Substanzen entstanden waren. Das Studium der letzten Jahrzehnte hat uns aber gezeigt, daß diese Auffassung eine falsche ist; jedenfalls eine einseitige und daß bei der Mehrzahl der sogenannten degenerativen Prozesse eine Entartung des Protoplasmas gar keine Rolle spielt. Deshalb scheint es mir richtiger, auch diesen Namen aus dem Kapitel der Stoffwechselstörungen zu verbannen. Es genügt für uns vollkommen, wenn wir von affektiven Zuständen, von Stoffwechselstörungen, von Dystrophien, von pathologischem Fettgehalt, pathologischem Glykogengehalt usw. sprechen. Damit ist der Entscheidung, wie diese Affektionen zustande kommen, wie die Verfettung usw. entsteht, in keiner Weise vorgegriffen. Wir werden in dem nächsten Kapitel sehen, daß uns eine solche Betrachtungsweise auch zur größeren Klarheit gerade auf demjenigen Gebiete führt,

welches uns hier genauer beschäftigen soll, auf dem Gebiete der pathologischen Verfettung, die man fälschlicherweise noch immer als fettige Degeneration bezeichnet.

Literatur.

Die Literatur findet sich bei

Lubarsch, O., u. Rößle, R., Referate über Entzündung. Verhandlungen. Deutsche Patholog. Gesellsch. Göttingen, 1923.

Beitzke, H., Über den Entzündungsbegriff. Ergebn. d. allgem. Pathologie und pathalog. Anat. etc. Bd. 20, 1923, Nr. 2.

Marchand, F., Handbuch der allg. Pathologie, Bd. IV, 1924.

III.

Die pathologische Verfettung.

Wenn wir uns heute mit der Frage der pathologischen Verfettung beschäftigen wollen, so müssen wir uns zunächst fragen, was wir überhaupt unter Fettsubstanzen verstehen wollen. Das griechische Wort Lipos umfaßte vor allem die pflanzlichen Öle. Man verwendete daher diesen Ausdruck vorwiegend für die neutralen Fette oder alles Verseifbare. Wir wissen aber, daß neben den lipösen Substanzen in dem tierischen und menschlichen Organismus auch fettähnliche oder lipoide Substanzen vorkommen, welche nicht zu den Neutralfetten gehören. Der Name Lipoid ist von Kletzinski (Biochemie, Wien 1858) angewandt worden für die nicht glatt verseifbaren, in kochendem Alkohol und in Äther löslichen Extraktivstoffe der Zellen. Overton hat den zweckmäßigen Ausdruck in nahezu gleichem Sinne von neuem eingeführt. Am schärfsten formuliert hat ihn Bang, welcher unter Lipoiden solche Verbindungen versteht, die in organischen Lösungsmitteln wie Äther, Alkohol, Chloroform und Benzol löslich sind.

Mit welchen lipoiden Substanzen haben wir es nun im menschlichen Organismus zu tun?[1]) Wir unterscheiden hier vier Hauptgruppen:

Die erste umfaßt die N- und P-haltigen Lipoide, die sogenannten Phosphatide.

Unter diesen haben wir wieder zu unterscheiden:

a) Die Monophosphatide oder sogenannten Lecithine. Die letzteren sind Glyzerin-Phosphorsäureester zweier Fettsäuren mit dem Cholin (Trimethyläthylenhydrinammoniumhydrat); die sauren Lecithine pflegt man auch als Myeline zu bezeichnen;
b) die Monoamidodiphosphatide, die sogenannten Kephaline, welche eine weitere Base neben dem Cholin enthalten;

---

1) S. dazu L. Aschoff, Zur Morphologie der lipoiden Substanzen. Zieglers Beiträge, Bd. 47, 1910, S. 1.

c) die Diamidomonophosphatide, die sogenannten Sphingomyeline.

Die zweite umfaßt die phosphorfreien N-haltigen Substanzen, die sogenannten Cerebroside (Phrenosin, Kerasin); sie enthalten Galaktose. Ein Gemisch von Lecithin und Cerebrosiden pflegt man auch als Protagon zu bezeichnen.

In der dritten Gruppe finden sich die P- und N-freien Substanzen, unter denen wir aufzählen:

a) das Cholesterin,
b) die Fettsäuren (Olein-, Palmitin-, Stearinsäure),
c) die Cholesterinfette, die Verbindung von Cholesterin mit Fettsäuren,
d) die Neutralfette, die Verbindung von Glycerin mit Fettsäuren,
e) die Seifen, d. h. die Natrium-, Kalium- oder Calciumverbindungen der Fettsäuren.

Die letzte oder vierte Gruppe umfaßt die sogenannten Lipochrome und andere fetthaltige Pigmente wie z. B. die Lipofuscine. Da diese aber im Fettstoffwechsel keine bedeutende Rolle spielen, ihre chemische Natur auch noch nicht genügend erforscht ist, lassen wir sie in unseren Betrachtungen beiseite.

Aus diesem Schema geht hervor, daß es sich bei den Fettsubstanzen des menschlichen und tierischen Organismus um sehr verschiedenartige chemische Körper handelt, deren Natur erst im Laufe des letzten Jahrzehnts genauer ergründet worden ist. Es ist daher begreiflich, daß die in der früheren Literatur so häufig benutzten Ausdrücke wie Myelin und Protagon mehr und mehr verschwinden, da es Bezeichnungen für verschiedenartige Gemenge von Fettsubstanzen sind, die rein nach äußerlichen oder zufälligen Merkmalen bezeichnet wurden. Unser Bestreben muß sein, an Stelle dieser unklaren Begriffe überall möglichst klare Bezeichnungen für die vorliegende Art von Verfettung anzuwenden. Das wäre sehr leicht, wenn die verschiedenen Fettsubstanzen für sich isoliert im menschlichen und tierischen Organismus vorkämen. Leider kommen aber nur wenige von ihnen in reiner Form vor. In der Mehrzahl sind sie so innig vermischt, daß es einer sorgfältigen chemischen Analyse bedarf, um die komplizierte Zusammensetzung des Fettkörpers nachzuweisen. Immerhin lassen sich doch verschiedene große Gruppen von Fettsubstanzen nach ihrem makroskopischen und mikroskopischen Aussehen mehr oder weniger deutlich voneinander trennen. Man hat sich daher gewöhnt, unter den lipoiden Substanzen folgende Hauptgruppen zu unterscheiden:

I. Die Lipoide im engeren Sinne; wir verstehen darunter vor allem die stickstoff- und phosphorhaltigen Lipoide, aber auch die Cerebroside in

ihren verschiedenen Mischungen. Der Sammelname „Lipoide im engeren Sinne“ scheint um so mehr gerechtfertigt, als gerade diese Substanzen so gut wie niemals rein, sondern stets untereinander gemischt oder auch mit den nächst zu nennenden Gruppen verbunden vorkommen. Vielfach ist auch der Ausdruck „Phosphatide“ für diese ganze Gruppe gebräuchlich, weil diese die Hauptmasse der „Lipoide im engeren Sinne“ darstellen. Man spricht in solchen Fällen, wo die Fettmassen hauptsächlich aus Lipoiden bestehen, auch von einer Lipoidverfettung oder Lipoidsteatose (Lipoidose).

II. Die Cholesterinester oder Cholesterinfette; man nennt Verfettungen dieser Art Cholesterinsteatose (oder Steatose bzw. Cholesterinose).

III. Die Glyzerinester oder Neutralfette; man spricht hier von Glyzerinsteatose (oder Lipose).

IV. Die Zersetzungs- und Umsetzungsprodukte der Cholesterin- und Neutralfette: das Cholesterin, die Fettsäuren, die fettsauren Seifen (das lösliche, morphologisch nicht nachweisbare Glyzerin kommt hier ebenso wie etwaige lösliche Fettsäuren nicht weiter in Betracht.)

Wenn wir uns nun fragen, wie sich diese vier Hauptgruppen makroskopisch und mikroskopisch unterscheiden, so ist folgendes dazu zu bemerken:

1. Die Lipoide im engeren Sinne, besonders die Phosphatide, sind durch eine weißliche Farbe, die dem Gehirnmark ähnlich ist, ausgezeichnet, denn die Hauptmasse des Gehirns besteht aus solchen Lipoiden. Sie besitzen eine gewisse Quellbarkeit, sind aber doch nicht in stärkerem Maße benetzbar.

2. Die Cholesterinfette sind von einer weiß-gelblichen Färbung, undurchsichtiger als die Lipoide, am besten erkennbar an der Rinde der Nebenniere, wo sie besonders reichlich vorhanden sind.

3. Die Neutralfette haben je nach der sie zusammensetzenden Fettsäure eine verschiedene Farbe. Bei manchen Tieren, z. B. beim Schwein, ist ihre Farbe fast weiß, beim Menschen ist sie ein reines Gelb. Hier spielen auch gewisse Farbstoffe noch eine Rolle. Das Fett ist durchsichtig. Die Konsistenz wechselt ebenfalls nach der Art der Fettsäuren, ist beim Neugeborenen leichter kristallisierbar als beim Erwachsenen, weil beim Neugeborenen die höheren Fettsäuren vorherrschen.

4. Unter den Zersetzungsprodukten ist das Cholesterin durch seine eigentümlich glitzernde Beschaffenheit, besonders wenn es an der Oberfläche von Flüssigkeiten schwimmt, sehr gut charakterisiert. Auch die Fettsäuren bilden, wie ein an Fettsäurekristallen reicher Kot deutlich zeigt, glitzernde Reflexe. Die Seifen endlich pflegen uns, wie das auch am Kot zu beobachten ist, als mehr trockene, mörtelartige, undurchsichtige Masse entgegenzutreten, insbesondere wenn es sich um Kalkseifen handelt.

Die eben genannten Unterscheidungen lassen sich nun aber, besonders bei den drei großen Gruppen von Fetten, nur schwer mit

bloßem Auge durchführen. Zur Sicherung der Diagnose gehört vor allem die mikroskopische und mikrochemische Untersuchung, soweit der Morphologe die Erforschung der Verfettung vorzunehmen hat. Diese morphologischen Methoden waren ursprünglich sehr primitive und beschränkten sich entweder auf den Nachweis der Lösbarkeit der Substanzen in Alkohol, Äther, Chloroform usw. oder auf den der Widerstandsfähigkeit gegen schwache Säuren und Laugen (Essigsäure, Kalilauge). Wir wissen alle, daß wir bei den üblichen Fixierungs- und Einbettungsmethoden mit Alkohol, Chloroform, Zelloidin, Paraffin die Fettsubstanzen nicht zu konservieren vermögen; deshalb finden wir an Stelle des Fettes nur hohlraumartige Bildungen, die kein Fett mehr enthalten. Das Fett ist eben gelöst. Damit ist natürlich jede weitere Differenzierung unmöglich gemacht. Ebenso primitiv sind die Resistenzprüfungen gegen Säuren und Laugen. Auch sie sagen uns über die genauere Beschaffenheit des Fettes nichts aus. Es bedurfte daher anderer Methoden, um die Analyse der verschiedenen Fettarten im Körper durchführen zu können. Zu diesen Methoden gehört vor allem die Untersuchung mit dem Polarisationsmikroskop. Es ist das Verdienst eines deutschen Arztes, Mettenheimer, zuerst auf die eigentümliche Doppelbrechung bestimmter Fettsubstanzen, die damals noch als Myeline bezeichnet wurden, hingewiesen zu haben. Das geschah im Jahre 1858. Schon F. W. Beneke, Professor der pathologischen Anatomie in Marburg, sprach damals die Vermutung aus, daß es sich um Cholesterinverbindungen handeln könnte. Dieser vielseitige Pathologe, der gleichzeitig der Begründer der Konstitutionspathologie war, dessen 100jährigen Geburtstag wir in diesem Jahre feiern dürfen, war der erste Forscher, welcher auf die große Bedeutung des Cholesterins für den tierischen Haushalt hinwies. Aber seine und Mettenheimers Beobachtungen sanken der Vergessenheit anheim. Erst die Wiederentdeckung der doppelbrechenden Myelinsubstanzen durch Kayserling und Orgler regten auch zur erneuten chemischen Durchforschung dieser Substanzen an. Nachdem bereits von physikalischer Seite, vor allem von Lehmann auf die Doppelbrechung als charakteristisches Symptom der flüssigen Kristalle hingewiesen worden war und die Physiker selbst darauf aufmerksam gemacht hatten, daß gerade gewisse Cholesterinverbindungen flüssige Kristalle, sogenannte Sphärokristalle bilden, lag der Gedanke nahe, künstlich Cholesterinverbindungen herzustellen, um sie mit den im Körper vorkommenden doppelbrechenden Fettarten zu vergleichen. Es gelang Adami und mir, festzustellen, daß in der Tat bestimmte Cholesterinester, und zwar gerade solche, welche auch im tierischen Organismus vorkommen, in allen ihren physikalischen und färberischen Eigenschaften mit den sogenannten Myelinen übereinstimmen,

oder, umgekehrt gesagt, daß eine ganz bestimmte Gruppe von Fetten keine Neutralfette, sondern Cholesterinfette sind. Außer der optischen Untersuchungsmethode wurden aber auch neuere chemische und physikalisch-chemische Methoden zur Differenzierung der Fettarten herangezogen. Heute gibt es bereits eine fast kaum übersehbare Fülle von mikrochemischen Differenzierungsmethoden der Fette[1]). Es würde nur verwirrend wirken, wenn ich hier über sie berichten wollte. Ich muß mich darauf beschränken, die wichtigsten Methoden, wie ich sie hier auf einer Tabelle angegeben habe, zu erwähnen. Ich muß vorausschicken, daß wir unter sogenannter Myelinbildung die besonders deutliche Quellbarkeit fettiger Substanzen, ihre Neigung zur Bildung sogenannter Myelinfiguren verstehen. Wir kennen diese Bilder alle aus der Untersuchung erweichter Gehirnsubstanzen, innerhalb welcher die zerfallenen Markscheiden, die man ja auch als Myelinscheiden bezeichnet, zu eigentümlichen doppelkonturierten wurstartigen, keulenförmigen und anderen bizarren Formen anzuschwellen pflegen. Untersucht man nun die vorher genannten vier Hauptgruppen von Fettsubstanzen nach ihrem verschiedenen physikalischen und färberischen Verhalten, so ergeben sich folgende charakteristische Unterschiede (Kawamura[2])):

a) Die Phosphatide zeigen positive Myelinbildung, sind z. T. doppelbrechend, färben sich mit Sudan gelbrot, mit Nilblau dunkelblau und mit Neutralrot rötlich.
b) Die Cholesterinfette zeigen keine Myelinbildung, aber ausgesprochene Doppelbrechung, färben sich mit Sudan gelbrot, mit Nilblau rot, mit Neutralrot gar nicht.
c) Die Glyzerinfette zeigen keine Myelinbildung und keine Doppelbrechung; färben sich mit Sudan leuchtendrot, mit Nilblau rötlich, mit Neutralrot gar nicht.
d) Die Fettsäuren zeigen keine Myelinbildung, sind kristallinisch, färben sich mit Sudan gelb, mit Nilblau blau, mit Neutralrot rot.
e) Die Seifen sind quellbar, in der Regel kristallinisch, mit Sudan gelb, mit Nilblau blau und mit Neutralrot rot gefärbt.
f) Das Cholesterin endlich ist nicht quellbar, zeigt deutliche tafelförmige Kristalle mit ausgebrochenen Ecken, welche mit Jod und Schwefelsäure eine blau-violette Färbung annehmen.

Zu dieser Tabelle möchte ich noch bemerken, daß die gewöhnlichen Natrium-Kalium-Seifen, die sich etwa bei Zersetzung des peripankreatischen Fettgewebes oder sonstwo bilden, durch Behandlung mit Calcium salicylicum in Kalkseifen übergeführt werden können, die nicht mehr löslich sind. Diese Kalziumseifen kann man durch Be-

1) Darunter spielen die Fettsäure- und Fettfärbungen eine besondere Rolle. Über die physikalisch-chemischen Eigenschaften derselben berichtet Mori, Jap. Path. Ges., 1922, S. 1; 1923, S. 57.

2) Kawamura, Die Cholesterinesterverfettung, 1912, Fischer, Jena.

handlung mit Kupfersulfat in fettsaures Kupfer überführen und dann mit den gewöhnlichen Hämatoxylinfärbungen intensiv beizen, wodurch sie sehr deutlich gefärbt hervortreten. Da die Natrium-Kaliumseifen relativ leicht löslich sind, so kann man sie an dieser Löslichlichkeit gegenüber den reinen Fettsäuren, von denen nur die unlöslichen auskristallisieren, unterscheiden.

Nachdem wir so eine Übersicht über das makroskopische und mikroskopische Verhalten der Fettarten gewonnen haben, wenden wir uns jetzt der Frage zu, wo denn hauptsächlich schon physiologischerweise diese verschiedenen Fettarten vorkommen, und wie sie sich im mikroskopischen Bilde darstellen.

Dazu ist folgendes zu bemerken:

a) Die Phosphatide finden sich hauptsächlich im Gehirn, zum großen Teil auch in der Nebennierenrinde; auch bilden sie einen wichtigen Bestandteil der in den Drüsen mit innerer Sekretion vorkommenden Fettsubstanzen (Schilddrüse, Epithelkörperchen, Hypophyse, Corpus luteum des Ovarium, Zwischenzellen des Hodens, Thymus).

b) Die Cholesterinfette finden sich vor allem in der Nebennierenrinde. Dann wiederum in den Drüsen mit innerer Sekretion, in den Epithelien der Gallenblasenschleimhaut, wohin sie anscheinend aus der Galle resorbiert werden.

c) Die Glyzerinfette setzen die Hauptmasse des Fettgewebes zusammen, bilden das sogenannte stabile Fett, wie es auch in den Knorpelzellen vorkommt; desgleichen das zur Verbrennung bestimmte labile Fett in den Leberzellen. Mit Cholesterinfetten gemischt, finden sie sich in der Milchdrüse, mit Lipoiden gemischt in den Talgdrüsen.

d) Die Fettsäuren und Seifen finden sich normalerweise im Darminhalt.

e) Das Cholesterin endlich kommt gelegentlich in der Galle, im Kot und im Hauttalg zur Auskristallisierung.

Soweit die genannten Fettarten nicht in Form von tafel- oder nadelförmigen Kristallen auftreten, wie das Cholesterin, die Fettsäuren und die Seifen, stellen sie sich gewöhnlich als tropfige Gebilde dar. Man unterscheidet schon physiologischerweise eine feintropfige Verfettung, wie z. B. in den Nebennierenzellen, wo diese Zellen nach Extraktion des Fettes ein feinwabiges Aussehen zeigen, eine mitteltropfige Verfettung, wie in den Leberzellen, und eine großtropfige, wie in den Fettzellen, wo der ganze Zelleib von einem einzigen Fetttropfen eingenommen wird.

Wir wenden uns nun der Frage zu, wie diese Fetttröpfchen innerhalb der Zelle entstehen. Nach den bekannten Versuchen von v. Recklinghausen, Arnold u. a. müssen wir annehmen, daß die Zellen die Fähigkeit haben, die verschiedenen Fette aus den einzelnen Bausteinen, welche ihnen mit dem Blut und den Säften zugetragen werden, aufzubauen. Das muß unzweifelhaft mit Hilfe von intrazellulären Fermenten geschehen. Wie man fettspaltende Fermente kennt, so muß man auch fettaufbauende Fermente annehmen.

Sehr viel schwieriger ist die Frage zu beantworten, wo diese Fermente innerhalb der Zellen lokalisiert sind. Nach den Untersuchungen von Altmann und Arnold war man mehr und mehr davon überzeugt, daß die sogenannten Chondriosome auch an dem Aufbau der Fetttröpfchen beteiligt sind. Jedenfalls unterliegt es keinem Zweifel, daß das erste Sichtbarwerden des Fettes in Form allerfeinster Tröpfchen geschieht, welche wir auch als Mikrosome oder Liposome bezeichnen. Ob diese aber wirklich den Chondriosomen entsprechen, ist eine andere Frage. Man neigt heute dazu, den Aufbau der Fettsubstanzen mehr diffus in der Zelle vor sich gehen zu lassen. Die Bildung der feineren und gröberen Tröpfchen sieht man als sekundäre Kondensationsprozesse an. Je mehr Lipoidsubstanzen in einer Zelle gebildet werden, um so grobtropfiger werden die Niederschläge, bis schließlich durch Konfluenz der Tröpfchen ganz große Tropfen entstehen. Freilich spielt dabei die Art der Lipoide einerseits, die Konsistenz des übrigen Protoplasmas andererseits eine mitbestimmende Rolle. Aus diesen kurzen Ausführungen sehen wir, daß die physiologische Verfettung der Zelle im wesentlichen als ein Speicherungsvorgang angesehen wird. Freilich ist diese Anschauung noch nicht sehr alt und hängt auf das innigste mit der Lehre von der pathologischen Verfettung zusammen. Mit dieser müssen wir uns nun genauer beschäftigen.

Die pathologische Verfettung, die auch heute noch immer als „fettige Degeneration" bezeichnet wird, bildet eines der wichtigsten, aber auch besonders heiß umstrittenen Kapitel der allgemeinen Pathoolgie. Schon Virchow, welcher die Lehre der „fettigen Degeneration" eingehender begründete, wies ausdrücklich darauf hin, daß die in den Zellen auftretenden Fette verschiedenen Quellen entstammen könnten.

1. Das Fett ist von außen als solches in die Zellen eingedrungen (infiltriert).
2. Es präexistiert in dem Inhalt und ist durch irgend einen Prozeß freigeworden.
3. Es ist durch eine Metamorphose entstanden.

Da Virchow der irrtümlichen Meinung war, daß bei den echten Infiltrationsprozessen, so wie man sie physiologischerweise für die Fettzellen und die Leberzellen annehmen mußte, die Bildung großer Tropfen charakteristisch sei, bei den pathologischen Verfettungen aber sehr häufig feintropfige Verfettungen auftreten, so glaubte er eine Fettinfiltration für die pathologische Verfettung abweisen zu müssen. Wir wissen heute, daß das falsch ist, da wir auch feintropfige physiologische Verfettungen kennen, wie z. B. an den Nebennieren, wo irgendeine Zersetzung oder Umsetzung des Protoplasmas nicht in Frage kommt, wo wir vielmehr mit Sicherheit auch experimentell nachweisen können, daß der Fettgehalt der Zellen dem Fettgehalt der Säfte parallel geht, also zweifellos auf Infiltration beruht. Weil

aber Virchow glaubte, eine Infiltration ablehnen zu müssen, so war er um so mehr davon überzeugt, daß die beiden anderen Arten der Fettbildung in der Pathologie eine Rolle spielen müßten. Er glaubte annehmen zu dürfen, daß in dem Protoplasma der Zellen fettähnliche Substanzen, wie Fettsäuren und Seifen in Verbindung mit Eiweißkörpern vorhanden wären, welche bei einer krankhaften Zersetzung des Protoplasmas zur Ausfällung gelangen könnten. Aber nach Virchow war die Menge dieser Substanzen viel zu gering, um das reichliche Auftreten intrazellulären Fettes zu erklären; deshalb sah er in der dritten Art von Fettbildung, in der sogenannten fettigen Metamorphose, die Hauptquelle aller pathologischen Verfettungen. Freilich fehlten damals noch die notwendigen chemischen Kenntnisse für die Bildung von Fettkörpern aus Eiweiß und Kohlehydraten.

Da Virchow den Ausdruck „fettige Degeneration" gleichbedeutend mit „fettiger Metamorphose" gebraucht, aber darunter auch die fettige Zersetzung versteht, und da er endlich unter Degeneration auch eine funktionelle Minderwertigkeit versteht, wie sie z. B. am Herzen durch Einwuchern des Fettgewebes in die Muskulatur hervorgerufen werden kann, wo es sich also um richtige Vermehrung von Fettgewebe handelt, so hat der Ausdruck „fettige Degeneration" in der Folgezeit zu allerhand Verwirrungen Veranlassung gegeben. Um also zu einer Klarheit über die Herkunft pathologischer Fettbildungen zu kommen, müssen wir erst eine klare Terminologie haben. Ich habe deshalb vorgeschlagen, die drei Arten von Fettbildungsmöglichkeiten folgendermaßen zu bezeichnen:

1. Die fettige Infiltration; darunter verstehe ich die Speicherung von Fetten innerhalb der Zellen durch Zufuhr der fertigen Fette oder der einzelnen Bausteine derselben. Der Fettaufbau innerhalb der Zelle geschieht im letzteren Falle mit Hilfe der sog. Fermente. Nur so lange, als die Fermente wirksam sind, kann die fettige Infiltration vor sich gehen.
2. Die fettige Dekomposition; hier handelt es sich um eine Zersetzung der protoplasmatischen Bestandteile, besonders auch der lipoidhaltigen Kernsubstanzen, wobei fettartige Körper durch Abspaltungs- und Ausfällungsprozesse sichtbar werden (Fettphanerose).
3. Die fettige Transformation, bei welcher eiweißartige oder kohlehydratartige Reservekörper der Zelle in Fettkörper umgewandelt werden.

Welche von diesen drei Möglichkeiten spielt nun in der Pathologie die Hauptrolle? Es ist interessant zu sehen, daß in der geschichtlichen Weiterentwicklung der Lehre von der Verfettung auf Grund genauerer Kenntnisse die zweite und dritte Art der Verfettung mehr und mehr abgelehnt und die fettige Infiltration als die hauptsächlich vorkommende Form bezeichnet wurde. Man kam also zu einem der Virchowschen Lehre gerade entgegengesetzten Standpunkt. Dieser Wandel der Ansichten war um so verständlicher, als auch die physiologische Chemie die Umwandlungsmöglichkeit von

Eiweißkörpern und Kohlehydraten in Fette leugnete. So konnte vor etwa 15 Jahren der Standpunkt der Pathologen dahin präzisiert werden, daß die gesamte pathologische Verfettung auf nichts anderem als auf einer Fettinfiltration beruhe, daß daneben die fettige Dekomposition nur eine verschwindende Rolle spiele, daß aber die fettige Transformation überhaupt nicht vorkäme (Ribbert, Kraus).

Hat sich diese Auffassung seitdem irgendwie geändert? Ich glaube diese Frage mit nein beantworten zu können. Bei der Mehrzahl aller pathologischen Verfettungen verläuft der Vorgang so übereinstimmend mit den physiologischen Vorgängen, daß unbedingt ein Infiltrationsvorgang angenommen werden muß. Dafür sprechen auch die physiologisch-chemischen Untersuchungen, welche z. B. zeigen, daß bei künstlich mit Hammeltalg gefütterten Hunden die nach Phosphorvergiftung in der Leber auftretenden Fettsubstanzen dem Hammeltalg entstammen, also der Zelle von außen zugeführt sein müssen. Die fettige Dekomposition findet sich nur in absterbendem oder totem Gewebe und besteht vorwiegend in einem Freiwerden der komplizierteren Lipoide, besonders der Phosphatide, die aus den Kernsubstanzen austreten. Da sich diese durch ihre Quellbarkeit, d. h. Neigung zur Bildung von Myelinfiguren auszeichnen, so kann man die fettige Dekomposition auch als postmortale oder nekrobiotische Myelinose bezeichnen.

Wie steht es aber mit der fettigen Transformation? Die physiologische Chemie hat uns durch neuere Forschungen gezeigt, daß die früher abgelehnte Bildung von Fetten aus Eiweißkörpern und Kohlehydraten doch möglich ist, und zwar geht, wie Neubert und Knoop gezeigt haben, diese Umwandlung mit Hilfe der Kondensierung niedriger Fettsäuren durch sogenannte Aldolkondensation vor sich. Diese Aldolkondensation setzt bei der Brenztraubensäure oder der Oxybuttersäure ein, welche beiden Säuren wir als Zersetzungsprodukte der Kohlehydrate oder der Eiweißkörper kennen. Da also die chemische Möglichkeit der fettigen Transformation von Eiweißkörpern und Kohlehydraten im Organismus gegeben ist, so muß man natürlich ernsthaft prüfen, wie weit eine solche wirklich vorkommt. Das ist nur auf experimentellem Wege möglich. Kurz vor dem Weltkriege erschien nun in Deutschland eine Arbeit aus der Klinik von Morawitz, in welcher die beiden Verfasser Groß und Vorpahl behaupteten, den Beweis für eine fettige Transformation erbracht zu haben. Sie durchspülten Nieren im überlebenden Zustand mit Ringerlösung. Sie konnten dabei nicht nur morphologisch ein Auftreten von Fetttröpfchen in den Nierenepithelien beobachten, sondern auch chemisch eine Zunahme lipoider Substanzen nachweisen. Es konnte sich also nicht um eine sogenannte fettige Dekomposition der allmählich absterbenden Nierenepithelien handeln. Es mußte viel-

mehr eine Neubildung von Fettsubstanzen vorliegen, für welche nur die Eiweißkörper oder Kohlehydrate der Nierenepithelien in Frage kamen. Die Autoren glaubten den Nachweis transformativer Fettbildung um so sicherer erbracht zu haben, als sie zeigen konnten, daß bei Zusatz von Glyzerin zu der Ringerlösung die Bildung von Fett in noch höherem Maße stattfand. Diese Untersuchungsergebnisse waren so überraschend und widersprachen so allem bisher Bekannten, daß sie durchaus einer Nachprüfung bedurften. Diese ist von Herrn Dr. Goldberg vom Mount Sinai-Hospital in New York vorgenommen worden. Er konnte zeigen, daß die Endresultate rechnerisch durchaus zutreffend waren. Er konnte aber nachweisen, daß die Autoren insofern einem Irrtum zum Opfer gefallen waren, als sie ihre Fettbestimmungen nur auf Trockensubstanzen berechneten. Sie berücksichtigten aber nicht, daß infolge der längeren Durchspülung der Niere, insbesondere bei der Glyzerin-Ringerdurchspülung allerlei feste Substanzen in Lösung gingen, und für die spätere Berechnung in Fortfall kamen. Es handelte sich also nur um eine scheinbare Vermehrung. Wir müssen das frische Gewicht der Nieren mit berücksichtigen. Dann kommt man aber gerade zu dem entgegengesetzten Resultat, daß nämlich die durchspülten Abschnitte der Niere gegen die nichtdurchspülten an lipoiden Substanzen sogar verloren haben.

Allerdings schienen die histologischen Untersuchungen der durchspülten Niere für eine Fettbildung zu sprechen. Aber auch diese Beobachtung war eine irrtümliche. Bei Wiederholung der Versuche nach der Vorschrift der genannten Autoren haben wir wohl ein etwas deutlicheres Hervortreten der an sich schon vorhandenen Lipoide, aber niemals eine Vermehrung derselben gefunden. Besonders bemerkenswert sind die Kulturversuche in vitro, welche Goldberg angestellt hat. Bei seinen Explantationsversuchen mit Kaninchennieren in Plasma- und Ringerlösung zeigten sich regelmäßig Randverfettungen, die in den Plasmaexplantationen sehr viel deutlicher waren, als bei den Explantationen in Ringerlösung. Bei den letztgenannten begann auch die Verfettungszone immer etwas entfernt vom Rande. Die Randzone selbst zeigte beginnenden Zerfall. Aus allem mußte man schließen, daß es sich bei diesen Verfettungen an den explantierten Nierenstückchen ebenfalls um Infiltrationsprozesse handelt, wobei die Lipoide zum Teil aus dem Plasma, bei den Explantaten in Ringerlösung aus dem zerfallenen Gewebe der Randzone stammten. So ließen sich weder durch die chemische noch durch die histologische Untersuchung irgendwelche Beweise für eine echte Transformation bringen. Wir können daher annehmen, daß die sogenannte fettige Transformation in der menschlichen Pathologie, wenn überhaupt, nur eine verschwindende Rolle spielt. Da andererseits die fettige Dekomposition nur ein postmortaler oder nekrobiotischer

Prozeß ist, so kommt für die pathologische Verfettung eigentlich nur die fettige Infiltration aus den umgebenden Säften als Quelle des Fettes in Betracht. Es handelt sich also in der menschlichen Pathologie bei den Verfettungsprozessen sowohl unter physiologischen wie unter pathologischen Bedingungen um den gleichen Vorgang, um eine Fettspeicherung.

Wenn wir das im Auge behalten, so können wir nun an die Frage herantreten, wie wir die pathologischen Fettspeicherungen einer gewissen Ordnung unterwerfen wollen[1]).

Ich möchte vorausschicken, daß wir die Fettspeicherung an sich als Steatose bezeichnen und demgemäß von einer Cholesterin-, Glyzerin-, Phosphatidsteatose usw. sprechen, je nach der Fettart, um welche es sich handelt. Allerdings muß ich darauf hinweisen, daß für diese drei Hauptformen der Verfettung auch andere Namen gebräuchlich sind. Nämlich für die Phosphatidverfettung der Ausdruck Lipoidose, für die Glyzerinesterverfettung der Ausdruck Lipose, während für die Cholesterinesterverfettung der Ausdruck Steatose (oder Cholesterinose) übrig bleibt. Wenn ich jetzt von den verschiedenen Formen der Steatose spreche, so bezieht sich das in erster Linie auf die Glyzerinsteatose (oder Lipose), doch gelten ganz ähnliche Gesetze auch für die Cholesterinestersteatose oder Cholesterinose; aber nur bis zu einem gewissen Grade für die seltener vorkommende Lipoidsteatose oder (Lipoidose). Das folgende Schema gilt daher in erster Linie für die Glyzerinestersteatose. Wo eine der beiden anderen in Betracht kommt, werde ich das besonders erwähnen.

Ich halte es für zweckmäßig, die pathologischen Steatosen in zwei Hauptgruppen zu zerlegen:

I. in die zellulären und
II. in die interstitiellen

und diese wieder, wie folgt:

I. Die Zellverfettungen (Ansammlung von Fett im Zellprotoplasma)
- 1. Extrazellulärer Ursprung.
  - a) Steatosis saginativa.
  - b) Steatosis dyscrasiaca,
  - c) Steatosis transportativa
  - d) Steatosis resorptiva.
  - e) Steatosis retentiva.
- 2. Intrazellulärer Ursprung.
  - a) Steatosis progressiva.
  - b) Steatosis regressiva.

II. Die interstitiellen Verfettungen (Fettablagerung in der interzellulären Substanz, Grundsubstanz)

1) Von einer kausalgenetischen Betrachtung der Verfettungsvorgänge, für welche eine begriffliche Ordnung Voraussetzung ist, wird hier bewußt abgesehen. Wer sich dafür interessiert, den verweise ich auf Ricker, H., Die Pathologie als Naturwissenschaft. Springer, Berlin 1924.

In dem ersten Falle handelt es sich um Fettspeicherungen im Protoplasma der zelligen Elemente, in dem anderen Falle um fettige Niederschläge in der Gerüstsubstanz oder in der Grundsubstanz.

Was nun die erste Gruppe der zellulären Verfettung anbetrifft, so können wir hier wieder zwei weitere Hauptgruppen unterscheiden (Kawamura):

Die eine betrifft all diejenigen Verfettungen, bei welchen die Ursache der Verfettung extrazellulär gesucht werden muß, wo also aus irgendwelchen Gründen der Zelle zu viel Fett von außen her angeboten wird.

1) Die erste Art dieser Verfettung ist die Fettmast, die Steatosis saginativa.

Wir können dabei von einer allgemeinen Fettmast sprechen, wie wir sie besonders bei absichtlichen Mästungen, z. B. der Kapaunen, beobachten, wie sie aber auch beim Menschen bei allzu reichlicher Nahrungsaufnahme und untätiger Lebensweise beobachtet werden kann. Es gibt dabei nicht nur eine Glyzerinsteatose, sondern auch eine Cholesterinsteatose, wenn etwa die Nahrung ungewöhnlich reich an Cholesterinestern ist[1]). Bei den Tieren kann man solche Cholesterinsteatosen künstlich durch Fütterung von Cholesterinen und Cholesterinestern erzielen. Man muß die Cholesterine nur in Öl gelöst den betreffenden Tieren einverleiben. Es hat sich dabei herausgestellt, daß die Verfütterungsmethode die zuverlässigste ist, während die intraabdominelle und subkutane Injektion keinen so sicheren Erfolg haben[2]). Neuerdings ist es Herrn Dr. Sacks vom Mount Sinai-Hospital in New York gelungen, ähnlich wie es schon Dewey gemacht hat, eine feindisperse Emulsion von Cholesterinestern herzustellen, welche man intravenös den Tieren einzuverleiben vermag. Bei allen diesen Versuchen hat sich herausgestellt, daß die Cholesterinester gerade in dem sogenannten retikuloendothelialen System gespeichert werden, also eine andere Lokalisation zeigen, als die Glyzerinester. Wir sehen daraus, daß der Glyzerinesterstoffwechsel ganz anders verläuft wie der Cholesterinesterstoffwechsel. Jedenfalls steht die

---

1) Über die Abhängigkeit dieser Cholesterinsteatose von der Art der Fütterung s. a. Y. Kon (Jap. Path. Ges., 1914, S. 105) u. T. Tsunoda u. N. Umehara (Jap. Path. Ges., 1915, S. 62).

2) Von japanischen Autoren, die über künstliche Cholesterinspeicherung gearbeitet haben, seien genannt: Kawamura, Jap. Path. Ges., 1917, S. 1. — T. Tsunoda u. N. Umehara, ebenda, S. 14. — N. Umehara, ebenda, S. 15 und 16. — M. Murata u. S. Kataoka, ebenda, S. 27. — Y. Kon, 1917, S. 184, 1914, S. 105, 1913, S. 8. — T. Tsunoda u. N. Umehara, 1916, S. 90, Jap. Path. Ges., 1915, S. 62, 1918, S. 167. — H. Hoshijima, Jap. Path. Ges., 1921, S. 60. — M. Murata u. Kataoka, Jap. Path. Ges., 1918, S. 221. — Y. Kon u. H. Yamada, Jap. Path. Ges., 1918, S. 98. — T. Tsunoda, Jap. Path. Ges., 1919, S. 1. — Y. Kon, Jap. Path. Ges., 1919, S. 152.

Cholesterinsteatose der Zellen des retikuloendothelialen Systems in engster Beziehung zu dem Cholesterinestergehalt des Blutes und der Säfte. Die Bindung zwischen Cholesterin und Fettsäure zu Cholesterinestern geschieht zum Teil bereits in den Darmepithelien (R. Kawamura und T. Nakanoin, Jap. Path. Ges., 1918, S. 93), spätestens in Blut und Lymphe).

Neben der allgemeinen Fettmast gibt es auch eine lokale. Überall dort, wo ein lebhafter Zufluß von Blut einsetzt, können wir solche lokalen Fettspeicherungen beobachten. So sehen wir, daß jede längerdauernde defensiv-reaktive Hyperämie von einer Fettspeicherung in dem entzündlichen Tumorgewebe begleitet wird.

Auch die bei der defensiven Reaktion emigrierenden Leukozyten speichern lebhaft Fett. Die eigentümliche gelbe Färbung des Eiters beruht auf dieser mehr oder weniger starken Fettspeicherung der Leukozyten. Auch in den Grenzgebieten eines anämischen Infarktes der Niere, der Milz usw. sehen wir im Anschluß an die kollaterale Hyperämie eine zunehmende Fettspeicherung der Randgebiete des Infarktes eintreten. In der Regel handelt es sich hier um eine Glyzerinsteatose; doch zeigt die Erfahrung, daß bei allen länger dauernden reaktiven Hyperämien schließlich auch Cholesterinester in mehr oder weniger reichlicher Menge in dem anders ernährten Gewebe auftreten. Gerade hier hat man früher sehr viel von fettiger Degeneration gesprochen und lebhaft die Herkunft des Fettes diskutiert. Heute glauben wir mit Sicherheit annehmen zu können, daß es sich um einfache Fettinfiltration aus dem in stärkerem Maße zugeführten Plasma handelt. Nicht etwa um eine fettige Dekomposition des absterbenden Infarktgewebes oder des infektiös-nekrotischen Herdes. Gegen eine solche fettige Dekomposition spricht schon der Umstand, daß es sich nicht um Lipoide, sondern im wesentlichen um Neutralfette bei diesen defensiven und reparativen Verfettungen handelt. Man hat aber auch daran gedacht, daß die an dem Randgebiet des Infarktes auftretenden Fette schon als solche in dem absterbenden Gewebe enthalten waren und nun durch einen Resorptionsstrom an die Peripherie geschafft würden. Ich habe aber durch Grießer zeigen können, daß man ganz die gleichen Bilder der Randverfettungen an sog. toten Nierenstückchen erhält, die man mit Alkoholätherextraktion völlig von Fett befreit hat und die man dann in die Bauchhöhle eines anderen Tieres versenkt. Hier kann das in großer Menge in den Randbezirken des implantierten Gewebsstückes auftretende Fett nur aus der Umgebung, nicht aus dem Gewebsstückchen selbst stammen.

Bei manchen Fällen lokaler Fettspeicherung treten besonders reichlich Cholesterinester auf, z. B. bei dem sogenannten chronischen Ödem der Lunge, der sogenannten Buhlschen Desquamativpneumonie.

Hier muß eine besondere Disposition der Alveolarepithelien der Lunge bestehen, welche dazu führt, daß gerade diese Zellen sehr große Mengen doppelbrechender Lipoide in sich speichern. Die Lunge bekommt dadurch schon makroskopisch auf der Schnittfläche ein gelbpunktiertes Aussehen, wie wir es gerade bei den chronischen atelektatischen Ödemen, bei chronischer Lungenphthise finden[1]).

Eine zweite Art ist die durch Stoffwechselstörung oder durch hormonale Störungen bedingte Fettspeicherung, die Steatosis dyscrasea seu hormonalis. Ganz bekannt ist die nach Ausfallen der Keimdrüsen auftretende allgemeine Fettspeicherung, die wir als Kastrationsverfettung bezeichnen. Ebenso bekannt ist die nach Störungen des Hypophysenhinterlappens auftretende allgemeine Fettsucht. Hier handelt es sich zweifellos um den Fortfall hormonaler Reize. In anderen Fällen dagegen sind die Verfettungen mehr die indirekten Folgen einer hormonalen Störung. So finden wir bei Morbus Basedowi, beim pankreatischen Diabetes auffallende Vermehrungen des Lipoidgehaltes des Blutes, sogenannte Cholesterinämien und Cholesterinesterämien. Es nimmt uns nicht wunder, daß unter solchen Bedingungen auch abnorme Fettspeicherungen, z. B. in der Nebennierenrinde, in der Nierenrinde, in der Muskulatur usw. auftreten. Für den Diabetes sind besonders die Cholesterinesterinfiltrate der Kupfferschen Sternzellen der Leber charakteristisch, während die Leberzellen selbst ganz frei von Fett bleiben können. Wir sehen auch hier wieder die Bevorzugung des retikuloendothelialen Systems für den Cholesterinesterstoffwechsel. Bei gewissen Fällen von Diabetes, aber auch bei Fällen von chronischem Ikterus oder Nephrocirrhosen kann es neben der allgemeinen Erhöhung des Lipoidspiegels im Blute zu ganz lokalen Cholesterinesterspeicherungen kommen. Sie treten uns besonders an der Haut als sogenannte Xanthelasmen entgegen. Es handelt sich hier um knotige Verdickungen der Haut, besonders an den Streckseiten der Gelenke, welche sich durch ihre mehr oder weniger eigentümliche gelbliche Farbe auszeichnen. Mikroskopisch setzen sich diese xanthelasmatischen Knoten aus großen Zellen mit ganz feinschaumigem Protoplasma zusammen. Die Feinschaumigkeit des Protoplasmas ist durch die Einlagerung allerfeinster doppelbrechender Lipoide, d. h. Cholesterinester bedingt. Da solche sogenannten Schaumzellen auch die echten xanthomatösen Geschwülste der Augenlider usw. zusammensetzen, so nennt man diese Zellen der xanthelasmatischen Knoten auch Pseudoxanthomzellen. Sie sind nichts

---

1) Über das physiologische und pathologische Vorkommen der Cholesterinester und Lipoide überhaupt siehe die Arbeiten von Kawamura und seinen Schülern und Mitarbeitern: Kawamura (Monographie über Cholesterinesterverfettung. Ferner Jap. Path. Ges., 1917, S. 1; 1918, S. 101.) Nakanoin (1918, S. 103). Kaneko (1917, S. 6). Hattori (1917, S. 7; 1918, S. 164).

anderes wie hochgradig fettgespeicherte Wanderzellen des Bindegewebes, sogenannte Histiozyten.

Eine weitere Form der zellulären Verfettung ist diejenige durch Verschleppung, die Steatosis transportativa. Sie findet sich einmal bei der traumatisch bedingten Fettembolie, die ja besonders in den Lungenkapillaren lokalisiert zu sein pflegt. Wir wissen hier durch ältere Untersuchungen, besonders von dem jüngeren Beneke, daß bei der Resorption der Fetttropfen in den Lungenkapillaren die Endothelien lebhaft beteiligt sind. Noch schöner aber tritt die Verfettung am Herzmuskel hervor, wo wir in der Umgebung fettverstopfter Kapillaren die benachbarten Muskelfasern ganz mit Fetttropfen gefüllt finden. Viel großartiger als durch das physikalische Trauma können die Fettmassen des subkutanen Fettgewebes durch chemische Substanzen mobilisiert werden. Es kommt zu einer förmlichen Fettwanderung, wie wir sie gerade bei Phosphorvergiftung (s. a. T. Onuma, Jap. Path. Ges., 1923, S. 44; Y. Kon u. H. Yamada, Jap. Path. Ges., 1918, S. 98), bei Vergiftung mit gewissen Pilzen, bei der akuten gelben Leberatrophie usw. weiter beobachten. Es läßt sich hier experimentell besonders deutlich zeigen, daß das in den verfetteten parenchymatösen Organen, vor allem in der Leber, in der Niere, am Herzmuskel auftretende Fett nicht aus den Organen selbst stammt, sondern von dem Unterhautfettgewebe her in die Organe hineintransportiert worden ist. Hierfür liegen auch physiologisch-chemische Untersuchungen vor, die jedoch meiner Meinung nach einer Nachprüfung bedürfen. Ob dieselbe im Laufe der Kriegs- und Nachkriegszeit von den ausländischen Autoren angestellt worden ist, entzieht sich meiner Kenntnis. Ähnliche Fetttransporte liegen bei der sog Inanitionsverfettung vor (Goldberg), bei der experimentellen Beri-Berikrankheit [Murata[1]), T. Ogata[2])] und bei Beri-Beri selbst [Nagayo[3]).] Zu der transportativen Verfettung gehört im gewissen Sinne die Ausscheidungsverfettung (Steatosis secretoria). Wir finden physiologische Beispiele dafür in dem Milchfett der Milchdrüse, dem Talg der Talgdrüse. Dabei gibt es besondere Drüsen für die Ausscheidung der Cholesterinester, z. B. in der Harderschen Drüse des Kaninchens. (H. Yamada, Jap. Patholog. Gesellsch., 1917, S. 17. Anitschkow, Russischer Pathologentag 1923). Beim Menschen wird der Cholesterinestergehalt der Epithelien der Gallenwege vielfach als Sekretionsvorgang gedeutet, aber auch kritisiert. (H. Yamada, Jap. Patholog. Gesellsch., 1917, S. 17; Torinoumi, Zieglers Beiträge, Bd. 72, 1924).

---

1) Murata, Jap. Path. Ges., 1921, S. 4.
2) T. Ogata, Jap. Path. Ges., 1920, S. 1.
3) M. Nagayo, Jap. Path. Ges., 1912, S. 6.

Es folgt dann die resorptive Verfettung, die Steatosis resorptiva. Sie spielt besonders bei den Erweichungsprozessen, z. B. im Gehirn, eine große Rolle. Überall wo Gehirnsubstanz oder Rückenmarksubstanz, besser gesagt, markscheidenhaltige Nervensubstanz zerfällt, werden die daraus frei werdenden Lipoide und einfacheren Fette in besondere Zellen aufgenommen und gespeichert. Es handelt sich hier vor allem um die Gliazellen, die sich zu amöboiden Zellen umwandeln und zu sogenannten Fettkörnchenzellen werden. Überall wo wir bei einem Erwachsenen Fettkörnchenzellen im Zentralnervensystem finden, können wir mit Sicherheit auf eine vorausgegangene Zerstörung der Nervensubstanz schließen. Eine Ausnahme erleidet diese Regel nur bei den Neugeborenen. Hier finden wir Fettkörnchenzellen so außerordentlich häufig, daß man sich schon seit langer Zeit daran gewöhnt hat, den Prozeß als einen physiologischen anzusehen. Man will in ihm eine Art Zwischenstufe der Myelinisation der Nervenfasern erkennen. In Deutschland hat sich jedoch in dem letzten Jahrzehnt ein lebhafter Widerspruch gegen diese Auffassung erhoben. Man glaubt vielmehr, daß es sich hier stets um pathologische Prozesse handelt, weil man nicht selten frischere und ältere Blutungen oder gar größere Erweichungsherde mit allen Übergängen zu richtigen Porencephalien gefunden hat. Ich glaube, daß beide Auffassungen zu Recht bestehen und daß beides vorkommt. Auf Grund zahlreicher eigener Untersuchungen muß ich dafür eintreten, daß bei älteren Feten und Neugeborenen eine physiologische Fettspeicherung der Gliazellen vorkommt, die nichts mit Resorptionsprozessen zu tun hat, sondern einer besonderen Entwicklungsphase der Nervensubstanz entspricht. Daneben aber gibt es, fast bei jedem Neugeborenen, sobald derselbe nur einige Tage gelebt hat, kleinere und größere Erweichungsherde, welche die Folgen eines Geburtstraumas sind. Die Häufigkeit dieser Geburtstraumen ist eine überraschend große. Sie bestehen in kleinen Blutungen und finden sich vor allem in denjenigen Partien des Gehirns, welche der Kopfgeschwulst entsprechen. Es handelt sich also zweifellos um rein mechanisch bedingte Blutungen. Diese Blutungen rufen Erweichungen der Gehirnsubstanz hervor, welche nun zur Bildung von Körnchenzellen führen. Es gibt also physiologische Körnchenzellenbildungen beim Neugeborenen durch Fettmast und pathologische Körnchenzellenbildungen durch Fettresorption.

Ausgedehnte Fettresorption findet sich auch bei chronischen Eiterungen. Die durch den Zerfall der verfetteten Leukozyten freiwerdenden Lipoide werden allmählich von dem umgebenden Granulationsgewebe aus wieder rückresorbiert. So kommt es gerade bei chronischen Eiterungen, z. B. bei der Gonorrhoe der Tube zu hochgradigen Fettspeicherungen in den pyogenen Membranen. Diese zeigen dann schon makroskopisch eine schwefelgelbe Farbe, mikroskopisch

sind sie äußerst reich an den schon vorhin genannten Pseudoxanthomzellen. Hier handelt es sich also um eine Cholesterinsteatose. Solche Infiltration mit doppelbrechenden Fetten finden wir auch bei chronischen entzündlichen Prozessen der Organe, besonders der Niere. Vor allem hat Löhlein darauf aufmerksam gemacht, daß bei den chronischen glomerulär-tubulären Nephritiden, bei dem Zerfall der fettgespeicherten Nierenepithelien ein Teil dieser Fette in das Zwischengewebe resorbiert und in den Zellen desselben niedergeschlagen wird.

Eine letzte Form der zellulären Verfettung ist die durch Zurückhaltung, die Steatosis retentiva. Wir finden sie besonders schön ausgeprägt an der Leber in allen solchen Fällen, wo der Organismus nicht mehr in der Lage ist, das Fett der Leber genügend zu verbrennen. Wenn man die Jodzahlen der Fettsäuren und der verschiedenen Organe feststellt, wie es von Beatson u. Duncan, von Hartley u. Immery und neuerdings von Goldberg beschrieben ist, so findet man für das Leberfett eine Durchschnittszahl von 115—135, für das Unterhautfettgewebe eine solche von 62, also etwa die Hälfte. Es gibt nun gewisse zehrende Krankheiten, wie z. B. die Phthise oder auch gewisse Karzinome, bei denen trotz allgemeinen Körperschwundes gerade die Leber hochgradig verfettet ist. Man kann hier direkt von einer kachektischen Verfettung der Leber sprechen. Es hat sich nun gerade für die Phthise nach den Untersuchungen von Goldberg zeigen lassen, daß, je stärker die kachektische Verfettung wird, um so mehr die Jodzahl sinkt, bis sie schließlich der des Unterhautfettgewebes gleichkommt. Wir müssen daraus schließen, daß hier das ursprüngliche Leberfett allmählich verbraucht und durch Zuwanderung von Fett des Unterhautfettgewebes ersetzt worden ist, welches nun aber keiner weiteren Verbrennung unterliegt, sondern in der Leber zurückgehalten wird. Ähnliche Retentionsverfettungen können wir bei Hungerzuständen an der Nebennierenrinde beobachten, nur daß es sich hier nicht um Glyzerinfette, sondern um Cholesterinfette handelt. Auch gewisse Altersverfettungen wären wohl hier zu nennen [Hattori[1]).]

Damit wäre das Kapitel der extrazellulär bedingten Verfettung erledigt. Wir hätten noch etwas über die intrazellulär bedingten Verfettungen zu sagen. Hier liegt die Ursache nicht außerhalb der Zelle, sondern beruht im wesentlichen auf einer Umstimmung der Zelle selbst. Allerdings ist die Unterscheidung gegenüber den extrazellulär bedingten Verfettungen nicht immer scharf zu ziehen. Kawamura unterscheidet bei den intrazellulär bedingten Verfettungen zwei Formen:

---

1) S. Hattori, Jap. Path. Ges., 1921, S. 57.

1. Die progressive Verfettung oder sogenannte Fettsucht (Steatosis progressiva); ein klassisches Beispiel ist die vererbbare Fettsucht, die sogenannte idiopathische Fettsucht. Vielleicht gehört auch die Schwangerschaftsfettsucht bis zu einem gewissen Grade hierher. Auch gewisse Fettgewebswucherungen der alternden Organe sollen hier angeführt werden.
2. Die regressive Verfettung, die Verfettung aus Zellschwäche (Steatosis regressiva); hier hat die Zelle infolge irgendwelcher Schädigungen die Fähigkeit verloren, das einmal aufgenommene Fett weiter zu verarbeiten und zu verbrennen. Gerade bei nekrobiotischen Vorgängen, z. B. in Geschwülsten, finden wir nicht selten solche Verfettungen. Es ist das eine Art von Verfettung, die von gewissen Autoren auch als degenerative Verfettung bezeichnet wird, was aber natürlich ganz etwas anderes bedeutet, als fettige Degeneration und mit ihr auf keinen Fall verwechselt werden darf.

Damit hätte ich alles das, was über die zelluläre Fettspeicherung zu sagen wäre, gesagt. Ich wende mich nun der interstitiellen Verfettung zu. Gibt es denn überhaupt eine solche? Sie war bis Anfang dieses Jahrhunderts unbekannt oder jedenfalls nicht beschrieben. Erst seit Beginn dieses Jahrhunderts hat sie mehr und mehr das Interesse der Forscher gefesselt. Das klassische Beispiel der sogenannten interstitiellen Verfettung ist die atheromatöse Verfettung der Gefäßintima. Die mikroskopische Untersuchung zeigt, daß es sich hier in der Tat nicht so sehr um eine Fettspeicherung der Zellen, als vielmehr um eine Ablagerung feinster Fetttröpfchen zwischen den Zellen im Gebiet der Zwischensubstanz handelt. Das haben zuerst Jores und Torhorst gezeigt. Wo aber liegen diese Fetttröpfchen? Liegen sie in den bindegewebigen und elastischen Fibrillen oder liegen sie in der Kittsubstanz, d. h. Grundsubstanz, welche letztere verbindet? Meine eigenen Untersuchungen haben mich zu der Anschauung geführt, daß es sich hier im wesentlichen um feintropfige Niederschlagsbildungen in der Grundsubstanz handelt, und zwar dort, wo diese als sogenannte Kittsubstanz eine mehr zähflüssigere oder mehr festere Form annimmt. Hier wird es daher auch sehr leicht zu Kondensations- oder Adsorptionsprozessen kommen. Es ist nun bemerkenswert, daß gerade die Cholesterinester zu solchen Verfettungen der Kitt- oder Grundsubstanz neigen. Es müssen irgendwelche physikalisch chemische Gründe sein, welche gerade die Ablagerung dieser Fettart in der Kittsubstanz begünstigen. Wir nennen diesen ganzen Prozeß atheromatöse Verfettung. Ich werde später bei der Besprechung der Atherosklerose noch einmal darauf zurückkommen.

Ich komme nun zum Schluß. Wir haben noch die letzte Frage zu beantworten: nämlich die nach dem Schicksal der gespeicherten Fette.

Darauf ist kurz folgendes zu sagen: Ein Teil der Fette verläßt, wie es die physiologischen Verhältnisse am besten zeigen, mit den Flüssigkeiten den Körper, so insbesondere mit der Galle, mit der Milch und mit dem Talg. Auch im Harn finden sich Spuren von Fett,

die gelegentlich deutlicher werden können und dann als Lipurie in die Erscheinung treten. Sehr bemerkenswert sind die schon erwähnten Untersuchungen von Yamada sowie Anitschkow, welche zeigen konnten, daß bei den Nagern bestimmte Hautdrüsen für die Ausscheidung von Neutralfetten, andere Hautdrüsen für die Ausscheidung von Cholesterinfetten bestimmt sind. Daß bei künstlicher Cholesterinesterspeicherung, je nach dem Öl, welches als Vehikel dient, ganz besonders die Leber betroffen wird, ist selbstverständlich. Es zeigen sich dabei mikroskopisch ausgedehnte Fettspeicherungen der Epithelien der Gallenwege.

Ein anderer Teil der Fette wird im Körper verbrannt, so ganz besonders das Leberfett. Es läßt sich aber nachweisen, daß auch Cholesterinfette, wenn sie künstlich im Körper angereichert sind, allmählich wieder verschwinden. Ob das durch Verbrennung oder sonstwie geschieht, steht noch dahin.

Ein anderer Teil der Fette, besonders der in Zerfallsherden freiwerdenden Fettsubstanzen wird resorbiert und irgendwie für den Körper wieder nutzbar gemacht. Wenn größere Mengen von Fett, etwa Fettgewebe selbst, der Zersetzung anheimfallen, wie das bei den Fettgewebsnekrosen des Pankreas der Fall zu sein pflegt, so wird das freiwerdende Glyzerin wegen seiner leichten Löslichkeit resorbiert. Die Fettsäuren selbst kristallisieren aus oder setzen sich mit Natrium, Kalium und Kalzium zu Fettseifen um. Ganz besondere Wichtigkeit hat diese Fettseifenbildung bei den Zersetzungen der atheromatösen Herde der Gefäße. Wie ich vorhin schon gesagt habe, handelt es sich hier fast ausschließlich um Cholesterinfette. Bei der Zersetzung derselben wird einmal das Cholesterin frei und kristallisiert in den bekannten Tafeln aus. Die Fettsäuren aber setzen sich, wie das vor allem Klotz gezeigt hat, in fettsaure Seifen um. Die fettsauren Kalkseifen werden allmählich in phosphorsaure Kalkverbindungen übergeführt und so entsteht das ausgesprochene Bild der Verkalkung. Es unterliegt für mich keinem Zweifel, daß gerade diese Fettseifenbildungen viel häufiger als wir glauben eine Zwischenrolle bei dem Verkalkungsprozeß spielen.

Wenn ich hier versucht habe, das äußerst bunte Bild der pathologischen Verfettungen einigermaßen zu ordnen, so bin ich mir wohl bewußt, daß es in der Natur keine scharfen Grenzen gibt, und daß es überall Mischungen und Überlagerungen der verschiedensten Prozesse gibt, ja daß ein Prozeß den anderen ablösen kann oder durch reversible Prozesse rückgängig gemacht wird. Ich möchte daher bitten, auch dieses Schema nur als einen Versuch zu betrachten, welcher nichts Abschließendes bringt, sondern erst recht zu neuem Studium auffordern will.

Literatur.

Kawamura, Rinya, Die Cholesterinesterverfettung. Jena, Fischer, 1911.
Chalatow, S. S., Die anisotrope Verfettung im Lichte der Pathologie des Stoffwechsels. Jena, Fischer, 1922.
Goldberg, Maurice, Zur Frage der Verfettung. Zieglers Beiträge, Bd. 72, 1924.
Aschoff, L., Virchows Lehre von den Degenerationen (passiven Vorgängen) und ihre Weiterentwicklung. Virchows Archiv, Bd. 235, 1921.

IV.

Über Atherosklerose.

Der Ausdruck Atherosklerose ist bekanntlich von Marchand für die eigentümlichen Veränderungen geprägt worden, welche wir besonders bei älteren Individuen an der Intima der Aorta und der großen Gefäße vom elastischen Typus auftreten sehen und welche so charakteristisch sind für jenes Krankheitsbild, welches gewöhnlich als Arteriosklerose bezeichnet wird. Marchand wollte mit diesem Ausdruck hervorheben, daß neben den sklerotischen Veränderungen die sogenannten atheromatösen Veränderungen, d. h. also die Verfettungsprozesse, eine ganz besondere Rolle spielen. Da diese Verfettungsprozesse, wie wir sehen werden, ganz eigenartiger Natur sind und zu den sklerosierenden Prozessen, insbesondere den Verkalkungsvorgängen, gesetzmäßige Beziehungen haben, so ist in der Tat der Ausdruck Atherosklerose durchaus berechtigt. Ich hoffe zeigen zu können, daß diese eigenartige Stoffwechselstörung der Gerüstsubstanz, die wir heutzutage mit Atherosklerose bezeichnen, nicht nur am Gefäßsystem, sondern auch in anderen Organen vorkommt, wie das beifolgende Schema zeigt.

Atheromatose (Atherosklerose).

- I. der Gefäßstützsubstanzen
  - 1) in der aufsteigenden Periode des Gefäßlebens
    - a) Säuglingsatheromatose
    - b) Pubertätsatheromatose;
  - 2) in der absteigenden Periode des Gefäßlebens
    präsenile und senile Atheromatose (Atherosklerose);
- II. der übrigen Stützsubstanzen (Knorpel, Nierenpapille, Hornhaut).

Wir wollen uns aber zunächst mit der Atherosklerose der Gefäßstützsubstanzen beschäftigen. Wir wählen die Atherosklerose des Arteriensystems zur Besprechung aus.

Atherosklerose des Arteriensystems.

Die Lehre von der Atherosklerose des Arteriensystems hat im Laufe des letzten Jahrhunderts sehr eigenartige Wandlungen

durchgemacht. Bekanntlich verdanken wir Virchow die ersten eingehenden histologischen Schilderungen des ganzen Prozesses. Bei Gelegenheit der hundertjährigen Erinnerungsfeier seines Geburtstages habe ich darauf hinweisen können, daß die ursprünglich von Virchow gegebene Darstellung, welche allmählich mehr und mehr in Vergessenheit geraten ist, heute wieder zu Ehren kommt.

Ich halte es daher für meine Pflicht, auch an dieser Stelle die Virchowsche Auffassung kurz wiederzugeben.

Wie stellt sich Virchow den atheromatösen Prozeß vor? Er sieht als erste Veränderung eine „gewisse Lockerung der bindegewebigen Grundsubstanz“ an, aus welcher die innere Arterienhaut zum größten Teil besteht. „Diese Aufquellung der Grundsubstanz, von der ich, wie schon erwähnt, schließen zu müssen glaube, daß sie zu einem erheblichen Teil einer vermehrten Imbibition flüssiger Bestandteile des vorüberströmenden Blutes zugeschrieben werden muß, erkennt man auch mikroskopisch durch die größere Breite und Homogenität der Bindegewebsspalten.“ Bald haben diese Quellungsherde eine auch makroskopisch erkennbare mehr gallertige, bald eine mehr knorpelige Beschaffenheit. Gleichzeitig mit dieser Verdickung und Umwandlung der Grundsubstanz gehen auch die Zellen (Bindegewebskörperchen) der inneren Haut Veränderungen ein. Sie vergrößern sich nach allen Durchmessern, teilen sich und bilden herdförmige Wucherungen. „Auf diese Weise gewinnt daher der Prozeß einen eigentlichen aktiven Charakter, wie wir ihn für entzündliche Prozesse im allgemeinen in Anspruch genommen haben.“ Indem Virchow noch auf die stärkere Vaskularisation der äußeren Aortenwandschichten im Bereich der Intimaverdickung hinweist, glaubt er die irritative Natur des Vorgangs genügend bewiesen zu haben. Sind nun die Verdickungen der inneren Wand bis zu einem gewissen Maße fortgeschritten, so geschehen gewöhnlich fettige Metamorphosen. Nur unter bestimmten Voraussetzungen führen sie zur echten Atheromatose, wenn nämlich die Verfettungen in der Tiefe der verdickten Intima beginnen und sich unter zunehmender Erweichung langsam gegen die Oberfläche zu entwickeln. In anderen Fällen findet die fettige Metamorphose in den oberflächlichsten Schichten direkt statt, was Virchow als fettige Usur bezeichnet, die übrigens auch für sich allein, ohne vorausgegangene Verdickung der Intima vorkommen kann. Sehen wir von diesem letzten noch später zu besprechenden Punkte ab, so stellt sich also nach Virchow der ganze atheromatöse Prozeß als eine primäre, auf Eindringen von Blutplasma beruhende Lockerung der Intimaschicht dar, die von einer Wucherung der Intimazellen und einer stärkeren Vaskularisation der Media, d. h. einem aktiven Prozeß, begleitet oder gefolgt wird, und an welche sich eine fettige Metamorphose der ver-

schiedenen Schichten als rein passiver Vorgang anschließen kann. Das Primum movens des ganzen irritativen Prozesses ist also die Auflockerung der Innenschicht. Wie kommt sie und damit der irritative Prozeß in der Intima zustande? Virchow diskutiert die beiden Möglichkeiten, die einer humoralen und die einer mechanischen Entstehung. Er lehnt die erstere, die man als arthritische bezeichnet, oder für die man angeblich primäre Ausschwitzungen der Arterieninnenhaut ins Feld führt, ab und bekennt sich klar und eindeutig zur mechanischen Ätiologie. Er führt alle die Beweise, wie sie in der Lokalisation der atheromatösen Herde gegeben sind, in kurzer mustergültiger Weise an. Man kann keinen besseren Verfechter der Theorie von der mechanischen Entstehung der Atheromatose finden als Virchow. Aber Virchows scharfem Blick entging es keineswegs, daß auch dyskrasische Zustände eine unterstützende Rolle spielen.

Damit ist im wesentlichen das festgelegt, was wir auch heute von der Atheromatose wissen. Nur daß es ein halbes Jahrhundert dauerte, bis wir zu diesem einfachen und alle Vorgänge erklärenden Standpunkt zurückkehrten. Ein großer Teil der Schuld liegt an dem Namen Endarteriitis deformans. Da man sich leider in der Pathologie mehr und mehr daran gewöhnte, den Entzündungsbegriff morphologisch einzuengen und ihn nur als Merkmalsbegriff zu fassen, während umgekehrt die Klinik ihn biologisch umdeutete und unter Entzündung nur infektiös- oder toxisch ausgelöste Prozesse verstand, so wurde die Endarteriitis deformans Virchows etwas ganz anderes, als der Namengeber wollte, nämlich ein infektiös-toxischer Prozeß, für dessen Entstehen Infektionskrankheiten die ausschlaggebende Rolle spielen sollten. Virchow lehnte eine solche Vorstellung gerade ab. Er dachte gar nicht an eine defensive Endarteriitis, sondern an eine reparative Endarteriitis, als Folge der primären, durch die mechanische Lockerung der Intima und das Eingepreßtwerden der Blutflüssigkeit bedingten Schädigung der Intima. Daß Thoma die primäre Schädigung nicht in der Intima, sondern in der Media sieht, ist bekannt. Aber auch er faßt die Wucherungsvorgänge in der Intima als kompensatorische, d. h. reparative auf. An der reparativen Natur der Virchowschen Endarteriitis deformans sollte also eigentlich kein Zweifel bestehen. Was mir aber das Wichtigste zu sein scheint, ist Virchows klarer Hinweis darauf, daß die in der Intima sich abspielenden Veränderungen im wesentlichen hervorgerufen werden durch das Eindringen von Blutplasma.

Ich bin auf Grund eigener mit Torhorst[1]) unternommener Unter-

---

1) Torhorst, H., Die histologischen Veränderungen bei der Sklerose der Pulmonararterien. Zieglers Beiträge, Bd. 36, 1904. S. 210.

suchungen zu der gleichen Auffassung gelangt, die später unabhängig von uns von Ribbert[1]) ausgesprochen und genauer begründet wurde. Berücksichtigt man die neueren histologischen und chemischen Untersuchungen über die Natur der atheromatösen Verfettungen, wie sie von Adami, mir und Windaus ausgeführt wurden und die übereinstimmend zu dem Ergebnis führten, daß es sich bei dieser Verfettung um eine so gut wie reine Cholesterinesterablagerung handelt[2]), so läßt sich heute auf Grund der Virchowschen Auffassung ein fast lückenloses Bild des atheromatösen Prozesses an der Aorta konstruieren. Ich habe diese Auffassung Virchows als die Imbibitionstheorie bezeichnet und möchte nun mit Hilfe derselben Ihnen die Entstehung des atheromatösen Prozesses schildern.

Einfache oder senile Sklerose des Gefäßsystems.

Wenn wir die wechselnden Verhältnisse der atherosklerotischen Erkrankungen des Gefäßsystems ganz verstehen wollen, so müssen wir zunächst hervorheben, daß die verschieden funktionell beanspruchten Provinzen des Gefäßsystems auch ganz verschieden erkranken. Wie Sie alle wissen, unterscheiden wir solche Gefäße, die vorwiegend auf elastische Spannungen eingestellt sind, wie z. B. die Aorta, die Carotis, die Iliaca, als Gefäße des elastischen Typus von solchen Gefäßen, welche mehr von muskulären Spannungen beherrscht werden, wie die peripheren Arterien, die Eingeweidearterien, die wir auch als Gefäße vom muskulären Typus bezeichnen. Während die Aorta durch ihr starkes elastisches Lamellensystem auch in der Media ausgezeichnet ist, herrscht in der Femoralis, Brachialis usw. die Muskulatur vor und die elastischen Systeme treten ganz in den Hintergrund. Da die sogenannten atheromatösen Veränderungen vorwiegend an den Gefäßen von dem elastischen Typus, besonders an der Aorta hervortreten, so wollen wir uns zunächst mit dieser beschäftigen. Aber auch hier müssen wir uns klar machen, daß dieselbe nicht während des ganzen Lebens den gleichen Aufbau besitzt. Wir müssen an ihr eine aufsteigende Periode, eine Höhenperiode und eine absteigende Periode des Gefäßlebens unterscheiden. Die erste ist durch die gleichmäßige Zunahme aller Gewebsbestandteile der Gefäßwand charakterisiert. In der zweiten behält das Gefäß seine Form mehr oder weniger bei. In der dritten beginnt die charakte-

1) Ribbert, H., Über die Genese der arteriosklerotischen Veränderungen der Intima. Path. Ges., VIII, 1905.

2) Über die ganze Lehre von der Cholesterinesterverfettung s. die Arbeiten von Kawamura und seinen Schülern. Ferner Chalatow, Die anisotrope Verfettung im Lichte der Pathologie, S. 5. G. Fischer, Jena. 1922.

ristische mit zunehmendem Alter immer stärker werdende Ausweitung des Gefäßrohrs, welche wir als senile Ektasie zu bezeichnen pflegen. Die aufsteigende Periode des Gefäßlebens reicht etwa bis zum 33. Jahr, die Höhenperiode bis zum 45., an welche sich die absteigende anschließt. Die senile Ektasie ist eine Alterserkrankung, welcher kein lebendes Individuum entgeht. Das Gefäßrohr wird dabei nicht nur im Quer-, sondern auch im Längsdurchmesser überstreckt und so entstehen die charakteristischen Ausweitungen und Schlängelungen der Gefäße. Die schon mit Beginn des vierten Jahrzehnts einsetzende, später sehr viel deutlicheren Erweiterungen des Aortenrohrs müssen vor allem dann berücksichtigt werden, wenn man von einer normalen, einer abnorm engen, oder einer abnorm weiten Aorta sprechen will. Alle drei Ausdrücke werden in der Literatur vielfach gebraucht, ohne daß genügende Messungen und Vergleichszahlen zur Verfügung stehen; insbesondere möchte ich mich hier gegen den in der Literatur viel zu häufig gebrauchten Ausdruck der „Aorta angusta" wenden. Gibt es doch noch immer Autoren, welche in dieser Aorta angusta nicht nur ein Stigma einer hypoplastischen oder asthenischen Konstitutionsschwäche, sondern sogar die Ursache schwerer Herzerkrankungen und Insuffizienzerscheinungen des Herzens erblicken. Ich will hier auf die ganze Literatur der Aorta angusta nicht eingehen. Ich gebe auch gerne zu, daß man bei Phthisikern durchschnittlich zartere, dehnungsfähigere Aorten findet, als bei kräftig ernährten, arbeitstüchtigen Individuen. Mir scheint das ein aus der geringeren Funktion und Ernährung erklärbarer Anpassungszustand zu sein. Zartwandigkeit der Aorta ist aber nicht gleichbedeutend mit Enge der Aorta. Aber gerade auf die Enge der Aorta hat man besonderen Wert gelegt. Es ist schon mehrfach der Versuch gemacht worden, durch Messungen an einer größeren Zahl von Leichen ein Durchschnittsmaß für die Aorten der verschiedenen Lebensalter zu finden. Ich erinnere nur an die Arbeiten von Thoma, Beneke, Suter, Scheel und Kani. Gegen die Sorgfalt dieser Arbeiten ist nichts einzuwenden. Der einzige berechtigte Einwand, der gemacht werden könnte, ist der, daß es sich um Friedensmaterial handelt, bei welchem gerade allerlei chronische Infektionen, zehrende Krankheiten usw. eine große Rolle spielen. Deshalb war es von besonderer Bedeutung, daß wir im Kriege an einem umfangreichen Material möglichst gesunder Menschen einen viel zuverlässigeren Maßstab gewinnen konnten. Fräulein Kaufmann hat auf meine Veranlassung hin das Kriegsmaterial von 685 Sektionen untersucht. Sie kam dabei zu folgendem Resultat, welches in nachfolgender Tabelle (S. 67) wiedergegeben ist.

In dieser Tabelle sind nur die Mittelzahlen angegeben. Man sieht aber daraus ganz gut, wie der Innenumfang der Aorta vom 18. Lebensjahr ab langsam wächst.

Mittelwerte aus sämtlichen 685 Messungen[1]).

Alter Jahre	Körpergröße m	Herzgewicht g	Wurzel der Aorta	Brustaorta	Bauchaorta
18–19	1,65 (33)	300 (19)	56,7 (44)	40,5 (35)	31,2 (35)
20–24	1,70 (176)	299 (133)	57,4 (187)	42,1 (173)	32,5 (164)
25–29	1,72 (124)	327 (102)	61,0 (147)	44,2 (119)	33,7 (118)
30–34	1,72 (105)	328 (85)	63,4 (116)	46,0 (95)	35,2 (90)
35–39	1,75 (60)	319 (65)	66,3 (91)	48,5 (83)	36,3 (81)
40–44	1,69 (68)	355 (45)	67,4 (72)	49,6 (64)	37,6 (47)
45–50	1,66 (23)	319 (19)	70,0 (28)	49,7 (22)	38,8 (21)

Wollte man nun wissen, ob eine gefundene Aorta noch innerhalb oder schon außerhalb der normalen Grenze lag, so mußte man auch noch die Streuungen vom Mittelwert auf- und abwärts mitberücksichtigen. Wir haben das in einer bestimmten Weise getan und sind dabei zu folgender Tabelle gelangt:

Alter Jahre	Wurzel	Brustaorta	Bauchaorta
18–19	52,9 60,5 } 56,7	36,7 44,3 } 40,5	28,0 34,4 } 31,2
20–24	53,6 61,2 } 57,4	38,3 45,9 } 42,1	29,3 35,7 } 32,5
25–29	57,2 64,8 } 61,0	40,4 48,0 } 44,2	30,5 36,9 } 33,7
30–34	59,6 67,2 } 63,4	42,2 49,8 } 46,0	32,0 38,4 } 35,2
35–39	62,3 70,1 } 66,3	44,7 52,3 } 48,5	33,1 39,5 } 36,3
40–44	63,6 71,2 } 67,4	45,8 53,4 } 49,6	34,4 40,8 } 37,6
45–50	66,2 73,8 } 70,0	46,6 54,2 } 50,4	35,6 42,0 } 38,8

Für jede Altersklasse sind hiermit die niedrigsten und höchsten Zahlenwerte gefunden, innerhalb welcher der Befund als normal angesehen werden muß. Nimmt man diese als Maßstab an, so zeigt sich, wie die in der Literatur als Aorta angusta angeführten Fälle so gut wie ausnahmslos in die Breite der Norm fallen. Wir selbst haben unter unserem großen Kriegsmaterial 11mal zu enge Gefäße und 6mal zu weite Gefäße gefunden. Die Phthise war in beiden Fällen prozentual gleichmäßig vertreten. Von irgendeiner gesetzmäßigen Beziehung zur Konstitution konnte nicht gesprochen werden. Ich verweise wegen der Einzelfälle auf die Arbeit von Kaufmann.

Diese senile Überdehnung ist physikalisch auf eine Abnahme der

1) Die eingeklammerten Zahlen geben die Gesamtzahl der in jeder Kategorie gemessenen Fälle an.

elastischen Vollkommenheit des Gefäßrohres, die selbstverständlich auch hier nur eine relative ist, zurückzuführen. Dabei ist zu bemerken, daß diese Überdehnungsmöglichkeit des Gefäßrohres durch Untersuchungen am Leichenmaterial niemals festgestellt werden kann, wie das Thoma und seine Schule für die Angiomalazie versucht haben. Die Verhältnisse liegen hier wegen der Totenstarre usw. viel zu schwierig. Im Lebenden tritt erst bei vieltausendfacher Dehnung durch den Puls eine im Laufe der Jahre merkbare Überdehnung des Gefäßrohres ein. Wie allgemein bekannt, besitzt die Aorta des jugendlichen Individuums und des erwachsenen Mannes im Anfang des 3. Jahrzehnts eine sehr lebhafte elastische Längsspannung. Löst man die Aorta von der Wirbelsäule so weit los, daß sie nur am oberen und unteren Ende fixiert ist und schneidet man sie dann in der Mitte durch, so weicht sie mehrere Zentimeter weit mit den Schnitträndern auseinander. Der beste Beweis für die hier vorhandene Längsspannung. Wiederholt man dasselbe Experiment bei einem 60- oder 70jährigen, so rücken die Ränder gar nicht oder nur wenig auseinander. Die ursprüngliche Spannung der Aorta ist also im Laufe des Lebens völlig verloren gegangen. Umgekehrt zeigt sich eine erhebliche Zunahme des elastischen Widerstandes im höheren Alter. Während man die herausgeschnittene Aorta eines 30jährigen mit Leichtigkeit um viele Zentimeter durch Zug dehnen kann, ist das bei der Aorta eines 60- oder 70jährigen so gut wie unmöglich. Worauf beruht nun der Verlust dieser elastischen Vollkommenheit und diese auffällige Zunahme des elastischen Widerstandes?

Der Verlust der selbstverständlich nur relativen elastischen Vollkommenheit muß auf eine physikalische Zustandsänderung der elastischen Gewebe des Gefäßrohrs zurückgeführt werden. Es handelt sich um eine charakteristische Altersveränderung des Elastins, welche wir überall, auch am Bronchialrohr, an der Haut usw. auftreten sehen. Die Ueberdehnung des Gefäßrohrs, unter der dauernden zerrenden Wirkung des Blutdrucks, würde wahrscheinlich noch viel höhere Grade erreichen, wenn nicht, besonders an der Aorta, in der hauptsächlich auf Längsspannung gearbeiteten Intima mit zunehmendem Alter mehr und mehr Bindegewebe eingebaut würde. Dieses Bindegewebe besitzt eine sehr geringe Breite elastischer Vollkommenheit, dafür aber einen hohen elastischen Widerstand. So verstehen wir es, warum trotz zunehmender Ueberdehnung des Gefäßrohrs die Wandstärke der Aorta nahezu die gleiche bleibt oder sogar noch zunimmt. Es ist das auf die gleichmäßige bindegewebige Verdickung der gesamten Intima zurückzuführen. Schon hieraus erklärt sich eine gewisse Verhärtung des Gefäßrohrs, die man auch als einfache oder senile Sklerose bezeichnen könnte, die aber mit dem, was wir Atherosklerose oder destruktive Sklerose zu nennen gewohnt sind, nichts zu tun hat.

Die destruktive Atherosklerose.

Mit dieser aber wollen wir uns nun genauer beschäftigen. Ich hob schon hervor, daß die Atheromatose oder, wie Virchow es schon richtiger nannte, die „Atherose“ der Sklerose vorauszugehen pflegt. Je genauer wir bei Autopsien die Aorta untersuchen, um so leichter können wir feststellen, daß die Atheromatose eine Erkrankung ist, welche in allen Lebensaltern beobachtet wird. Sie betrifft also sowohl die aufsteigende wie auch die absteigende Periode des Lebens. Wir werden sehen, daß die Atherosklerose nur in der absteigenden Periode beobachtet wird. Daher ist der atheromatöse Prozeß der Grundprozeß, um dessen Erklärung wir uns vor allem bemühen müssen, wenn wir die weiteren Veränderungen im höheren Alter verstehen wollen.

Es geht daraus hervor, daß die Atherosklerose keine gewöhnliche Alterserkrankung ist. Wir können häufig genug hochgradig senil ektasierte Gefäße finden, ohne jede Spur von Atherosklerose. Die Atherosklerose ist also eine der Altersaorta aufgepfropfte, allerdings ungemein häufige Neben- oder Sekundärerkrankung, deren Entstehung uns erst dann klar werden wird, wenn wir die Entstehung der Atheromatose, die ja schon im jugendlichen Alter auftreten kann, voll und ganz begreifen.

Wir wenden uns daher dem Studium der Atheromatose in der aufsteigenden Periode des Gefäßlebens zu. Der Weltkrieg hat allen Nationen genug Gelegenheit gegeben, ein gewaltiges Material von Leichen jugendlicher Personen zu untersuchen, und zwar gerade von solchen Personen, die in der Regel durch das feindliche Geschoß aus voller Gesundheit des Lebens beraubt wurden. Hier konnten also alle diejenigen Krankheiten, die man in Friedenszeiten für das gelegentliche Vorkommen atheromatöser Veränderungen bei Jugendlichen verantwortlich machen wollte, wie z. B. die Tuberkulose, keine Rolle spielen. Wir konnten uns nun alle zu unserer Ueberraschung überzeugen, daß die Atheromatose der Aortenintima schon bei Jugendlichen ein auffallend häufiges Vorkommen ist. Dabei ergaben sich nach Mönckeberg etwa folgende Zahlen:

unter	20	Jahren	14	Fälle,	von denen	5	Atherosklerose	zeigten	(35,7	Proz.)
„	25	„	45	„	„ „	34	„	„	(75,6	„)
„	30	„	20	„	„ „	18	„	„	(90	„)
„	35	„	15	„	„ „	12	„	„	(80	„)
„	40	„	16	„	„ „	16	„	„	(100	„)
„	45	„	1	„	„ „	1	„	„	(100	„)

Aehnliche Häufigkeitszahlen fanden andere Pathologen. Berücksichtigen wir nun die Tatsache, daß schon im Säuglingsalter atheromatöse Fleckungen an der Wurzel der Aorta, noch häufiger freilich an dem großen Aortensegel der Mitralis auftreten können (Beitz-

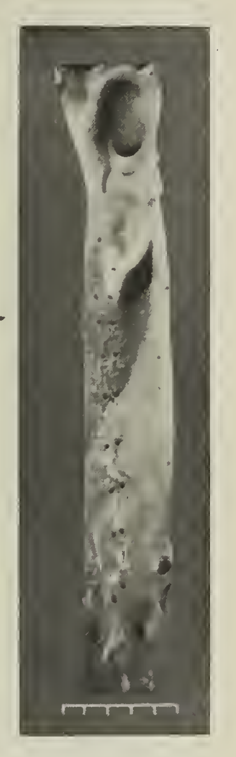
ke), die, wie die Erfahrung bei Autopsien von Kindern zeigt, später wieder vollständig verschwinden, so hätten wir schon zwei Perioden atheromatöser Veränderungen in der aufsteigenden Periode des Gefäßlebens zu verzeichnen: die Säuglingsatheromatose und die Pubertätsatheromatose. Die Pubertätsatheromatose läßt sich bis auf die Höhe des Lebens verfolgen, unterliegt aber, wie ich selbst feststellen konnte, starken Schwankungen. Nicht nur ich, sondern auch andere Kriegspathologen glauben sich davon überzeugt zu haben, daß mit zunehmender Dauer des Krieges die atheromatösen Fleckungen der Aorta mehr und mehr verschwanden. Es ging daraus hervor, daß der atheromatöse Prozeß wenigstens im Säuglings- und jugendlichen Alter ein reversibler Prozeß sein muß.

Die Atheromatose des Säuglings- und des Pubertätsalters.

Fragen wir uns nun, wie diese atheromatösen Veränderungen der Pubertätsatheromatose aussehen. Auf die Säuglingsatheromatose will ich hier nicht weiter eingehen. Im Grunde genommen handelt es sich um den gleichen Vorgang wie bei der Pubertätsatheromatose, nur daß die Veränderungen mehr im Herzklappengewebe als in der Aorta lokalisiert zu sein pflegen. Die Pubertätsatheromatose oder die Atheromatose des jugendlichen Alters, worunter ich die Zeit bis etwa zum 33., höchstens 40. Jahre verstehe, ist folgendermaßen charakterisiert. In den frühesten Stadien, etwa zwischen dem 16. bis 20. Jahre, treten ganz feine gelbliche Streifchen oder feine Fleckchen an der Hinterwand der Aorta, insbesondere in den Spannungslinien zwischen den Abgängen der Interkostalarterien auf[1]). Diese feinen Fleckchen sind undurchsichtig, über die Intima nicht oder nur wenig erhaben. Je jünger sie sind, um so mehr scheinen sie in der Intima selbst zu liegen. Erst allmählich und langsam treten sie über die Umgebung hervor. Je länger der Prozeß dauert, um so deutlicher werden die streifigen Flecke, bis schließlich die ganze Hinterwand der Aorta auch zwischen den Interkostalarterien und seitlich davon in Mitleidenschaft gezogen ist. Sonstige Veränderungen, makroskopisch erkennbare Substanzverluste oder dergleichen, sind nicht zu entdecken. Die Aorta ist in ihren elastischen Eigenschaften unverändert, zeigt keine besondere Ektasie, kurzum, ist sonst normal. Wir haben hier das Bild vor uns, wie es von Virchow als ‚Intimaverfettung" der eigentlichen Atherosklerose gegenübergestellt worden ist. Wenn es heute noch Forscher gibt, welche diese beiden Prozesse wirklich als ganz verschieden ansehen, so glaube ich dem unbedingt

1) Auch Tawara macht in seinem Referat (Jap. Patholog. Gesellsch. 1913) auf das frühzeitige Auftreten der gelben Flecke aufmerksam. Nach ihm sind sie schon im 14. bis 15. Jahre angedeutet.

widersprechen zu müssen. Die sogenannte Intimaverfettung der Jugendlichen ist nichts anderes als der früheste Beginn der Atheromatose, oder ist, besser gesagt, ein besonderes Stadium derselben. Es ist die für das jugendliche Alter charakteristische Atheromatose, die ich daher die Pubertätsatheromatose nennen will (Fig. 1).


Fig. 1. Atheromatose der Aorta in der aufsteigenden Periode des Gefäßlebens (Pubertätsatheromatose).

Was liegt nun dieser Pubertätsatheromatose mikroskopisch zugrunde? Ich muß hier vorausschicken, daß die Intima der Aorta aus einer äußeren elastisch-muskulösen Längsschicht und einer inneren elastisch-bindegewebigen Schicht besteht, welche durch einen sogenannten elastischen Grenzstreifen voneinander getrennt sind. Nach außen von der elastisch-muskulösen Längsschicht liegt die erste elastische Lamelle, welche die Intima von der Media trennt. Wo setzt nun die Pubertätsatheromatose ein? Als allerfrüheste Veränderung läßt sich eine eigenartige Verfettung an dem erwähnten elastischen Grenzstreifen in den tieferen Schichten der Intima nachweisen. Diese Verfettung besteht in einer feinkörnigen Ablagerung von Cholesterinestern in der Kittsubstanz der elastischen Fasern, aus welchen der Grenzstreifen aufgebaut ist. Der ganze Vorgang läßt sich nicht anders deuten als eine Art Auflockerung und Quellung der Kittsubstanz unter gleichzeitiger Einlagerung der genannten Fetttröpfchen.

Die übrigen Intima, besonders die über dem verfetteten Grenzstreifen liegende elastische bindegewebige Innenschicht, zeigt so gut wie gar keine Veränderungen, höchstens eine geringfügige Auflockerung und Schwellung. Mit zunehmendem Alter des Prozesses steigert sich die Fettablagerung in der Kittsubstanz des elastischen Grenzstreifens. Gleichzeitig kommt es zu diffusen feinstkörnigen Verfettungen und fetttropfigen Niederschlägen zwischen den elastischen und bindegewebigen Fibrillen der darüberliegenden Intimaschicht und endlich auch zu Fetttropfenspeicherungen in den Intimazellen selbst[1]). So entwickelt sich mehr und mehr ein richtiger Verfettungsherd sowohl interstitieller, wie zellulärer Natur. Charakteristisch bleibt aber für

---

1) Nach Benda (Aschoffs Lehrb. d. patholog. Anat.) sowie nach Tawara soll die Verfettung der Zellen ebenso oft das Primäre sein, wie die Verfettung der Kittsubstanz. Zweifellos spielt letztere neben der Zellverfettung eine große Rolle.

den ganzen Prozeß die vorwiegend interstitielle Verfettung. Durch die zunehmenden Fettablagerungen steigt der ganze Herd sozusagen mehr an die Oberfläche, bis er schließlich das Endothel erreicht. Da er gleichzeitig in seinem ganzen Umfange eine Auflockerung der Gewebe, die wohl auf größeren Säftereichtum zurückzuführen und mit einer mäßigen Vermehrung der Intimazellen verbunden ist, erfährt, so quillt der ganze Herd mehr oder weniger über die Oberfläche hervor. Das Wesentliche an dieser frühesten atheromatösen Bildung ist also die Quellung der inneren Intimaschichten mit einer in der Tiefe an der elastischen Grenzschicht beginnenden und immer weiter nach oben steigenden diffusen feinstkörnigen Fettspeicherung. Weitere Veränderungen pflegt der atheromatöse Herd in der aufsteigenden Periode des Gefäßsystems nicht zu erfahren. Höchstens kann er sich wieder zurückbilden und, wie wir es von der Säuglingsatheromatose sicher wissen, spurlos verschwinden. Doch sind diese Rückbildungsvorgänge noch nicht genauer mikroskopisch verfolgt worden. Jedenfalls erfährt die Struktur der Intima bei diesem ganzen Prozeß keine stärkere Störung, weder makroskopisch noch mikroskopisch.

Wie ist nun dieser eigenartige Vorgang zu erklären? Woher kommt die eigenartige Durchfeuchtung und Quellung der Intima, woher die Ablagerung der Fette? Die chemische Natur der letzteren zeigt uns den Weg. Es handelt sich, wie Adami und ich zeigen konnten, vorwiegend um Cholesterinester[1]). Da diese weder durch eine Transformation noch durch eine Dekomposition der Elastin- und Kollagenmassen der Intima entstehen können, so bleibt nur ein Infiltrationsprozeß übrig. Die einzige Quelle für einen solchen Infiltrations- oder Imbibitionsprozeß ist aber, wie Virchow schon mit Recht vermutet hat, das Blutplasma selbst. Dieses ernährt bekanntermaßen durch eine Art Imbibitionsstrom die inneren Schichten des Gefäßrohres. Was liegt näher als anzunehmen, daß unter besonderen Bedingungen diese Imbibition abnorm gesteigert, im gewissen Sinne auch verlangsamt wird, und so zu jenen Veränderungen Veranlassung gibt, die wir Atheromatose nennen? Die Hauptbedingung für ein vermehrtes Eindringen des Blutplasmas wird eine Lockerung der physikalischen Strukturen sein. Da diese auf das innigste mit physikalisch-chemischen Veränderungen verbunden sind, so lassen sie sich vorläufig nicht übersehen. Immerhin spricht die Tatsache, daß der Prozeß gerade an den Abgangsstellen der Interkostalarterien beginnt, dafür, daß bestimmte mechanische Momente, besonders zerrende

1) Wie weit reine Cholesterinester, wie weit andere Lipoide bei dieser Infiltration eine Rolle spielen (R. Kaneko, Jap. Patholog. Gesellsch. 1917, S. 6), soll hier nicht erörtert werden. Jedenfalls stammen alle diese Lipoide aus dem Blutplasma.

und scherende Kräfte, ein leichteres Eindringen des Plasmas an dieser Stelle gestatten[1]). Die Entwicklungsrichtung der Herde in der Längsrichtung des Blutstroms unterstützt diese Auffassung. Wegen der genaueren physikalischen Analyse der hier wirkenden Kräfte muß ich auf die Arbeit von Ranke verweisen[2]). Es unterliegt wohl keinem Zweifel, daß die genannten Stellen bei allen Menschen physiologischerweise stärker in Anspruch genommen und damit auch einer stärkeren Lockerung und plasmatischen Imbibition ausgesetzt sind. Das wird auch schon vor der Pubertät der Fall sein. Trotzdem sehen wir, in der Regel wenigstens, erst mit der Pubertät diese Fleckenbildungen einsetzen, und zwar, wie die Statistik zeigt, nur in einem bestimmten, allerdings ziemlich hohen Prozentsatz. Also muß noch eine zweite Bedingung erfüllt werden, damit die Flecken auftreten können. Diese zweite Bedingung scheint mir der nötige Gehalt des Plasmas an Lipoiden, besonders Cholesterinestern, zu sein. Bei cholesterinarmem Plasma wird trotz der mechanischen Disposition keine Ablagerung von Lipoiden zustandekommen. Je reicher jedoch das Plasma an Cholesterinestern ist, um so deutlicher werden nun die mechanisch belasteten Gebiete der Aorta durch den Fettspeicherungsprozeß schon makroskopisch hervortreten. Ich bin überzeugt, daß bei systematischer mikroskopischer Untersuchung die Pubertätsatheromatose noch viel häufiger gefunden wird[3]). Es ist selbstverständlich, daß die Atheromatose in der aufsteigenden Periode des Lebens dann besonders stark hervortreten wird, wenn der Cholesterinestergehalt des Plasmas ein besonders hoher ist. Das ist vorübergehend in der Säuglingsperiode der Fall. Genauere Untersuchungen über den Cholesterinestergehalt des Blutes in den verschiedenen Lebensaltern sind mir nicht bekannt. Aber die eigentümliche Lipoidspeicherung der Keimdrüsen, die mit der Pubertät einsetzt, die Veränderungen an der Nebenniere, das alles deutet auf eine Aenderung des Cholesterinesterstoffwechsels hin. So können wir verstehen, daß mit der Pubertät eine neue Periode der Lipoidspeicherung der Intima einsetzt. Diese kann

---

1) Auf die eigenartige Anordnung der Muskulatur an den Abgangsstellen der Interkostalarterien und ihre mechanische Bedeutung für die Entstehung der Atherosklerose weisen K. Yamagiwa u. K. Ito hin. (Jap. Patholog. Gesellsch. 1913, S. 24.)

2) Ranke, Otto, Über Änderung des elastischen Widerstandes der Aortenintima und ihre Folgen für die Entstehung der Atheromatose. (Zieglers Beitr., Bd. 71, S. 78.) Daß nicht nur die Abgangsstellen der Interkostalarterien, sondern auch andere Strukturen, wie z. B. die von Schridde, Ernst, Yamagiwa beschriebenen Querleisten der Aortenintima zur Atherosklerose disponieren, ist leicht verständlich (s. K. Yamagiwa u. I. Nakajima, Jap. Patholog. Gesellsch. 1918, S. 222.)

3) s. Tawara, l. c.

aber bei mangelnder Ernährung, besonders bei Fehlen der Lipoide in der Nahrung wieder vollständig verschwinden und so erklären wir uns die Abnahme der Atheromatose mit zunehmender Kriegsdauer und in der Nachkriegszeit in Deutschland.

Die Atherosklerose des Alters.

Ehe ich auf die Frage eingehe, wie weit diese Auffassung der Pubertätsatheromatose durch weitere Erfahrung und Experimente gestützt wird, möchte ich zunächst die Atheromatose der absteigenden Periode des Lebens besprechen. Hier ändert sich das Bild ganz gewaltig. Hier entsteht ein wirklich schweres Leiden, welches unter dem Namen der Atherosklerose zusammengefaßt wird. Ihnen allen sind die makroskopischen Bilder der Atherosklerose bekannt. Die individuelle Exposition spielt hier eine große Rolle. Bald finden wir noch im höchsten Alter ganz glatte Aorten, nur mit den Zeichen der senilen Ektasie und der senilen Sklerose, bald sehen wir schon im 4. und 5. Jahrzehnt die Aorta aufs schwerste verändert. Auch hier finden sich die ersten Zeichen der Erkrankung an ganz bestimmten Stellen und zwar gerade solchen, die besonders stark der mechanischen Inanspruchnahme ausgesetzt sind. Ich nenne hier vor allem wieder die Abgangsstellen der Interkostalarterien, das Narbengebiet des Ductus arteriosus Botalli, den Teilungswinkel der Aorta abdominalis in die beiden Iliacae. Die Erkrankung besteht bekanntermaßen in der Entwicklung flacher, bald mehr rundlicher, bald mehr länglicher, glatt oder buchtig begrenzter beetförmiger Verdickungen (Fig. 2). Die Farbe dieser Verdickungen ist eine sehr wechselnde. Im Gegensatz zur Pubertätsatheromatose, wo wir nur die gelben Flecken kennen, weil die anderen eben nicht sichtbar sind, treten uns hier, wegen der viel gröberen Ausgestaltung der ganzen Herde, diese in ihrer bunten Mannigfaltigkeit entgegen. Bald sind sie blaßgrau, bald mehr knorpelartig-weiß, bald mehr von gelblichem Schimmer, oder ganz undurchsichtig-gelb; so stellen sie sich dar, solange noch keine weiteren Veränderungen mehr sklerotischer Natur eingetreten sind. Was sind das nun für beetförmige Verdickungen? Was zeigt uns das Mikroskop? Wir finden hier im Grunde genommen ganz den gleichen Imbibitionsprozeß, wie in der aufsteigenden Periode des Lebens. Nur trifft jetzt der ganze Vorgang nicht eine jugendliche, sich entwickelnde, sondern eine alternde abgenutzte Aorta. Schon bei der allgemeinen Schilderung der senilen Veränderungen hob ich die physikalischen Zustandsveränderungen des elastischen Gewebes, den stark vermehrten Einbau des Bindegewebes in die Intima der Aorta hervor. Durch diese Vermehrung des Bindegewebes in der Intima wird der elastische Widerstand der

Intima im Verhältnis zu dem der Media und der Anteil der Media an der Gesamtdicke der Gefäßwand mehr oder weniger gleichmäßig über die ganze Aortenbahn erhöht. Die gleichen Verfettungen und Quellungen, die in der jugendlichen Aorta wieder weitgehend rückgängig werden können, führen hier allem Anschein nach zu einer nun um so stärkeren lokalen Erhöhung des elastischen Widerstandes, so daß die an der Grenze von Media und Intima auftretenden stärkeren Schubspannungen zu dauernden Schädigungen einzelner Fasern führen, die ihrerseits lokale Bindegewebswucherung zur Folge haben. Das führt nun auch zu einer dauernden lokalen Erhöhung des elastischen Widerstandes der Intima und wird zur Ursache stets neuer Schädigungen an der gleichen Stelle bei jeder stärkeren Blutdruckschwankung. Die mikroskopische Untersuchung zeigt in der Tat, daß es sich hier um eigentümliche Veränderungen der Kittsubstanz, der fibrillären und elastischen Substanzen gerade an der Grenze zwischen Intima und Media handelt.



Fig. 2. Atherosklerose der absteigenden Periode des Gefäßlebens. × = beetförmige Verdickungen am Abgang der Interkostalarterien. Ebensolche an den übrigen Abgangsstellen von Gefäßen.

Die dabei eintretende Verschmelzung der Fasermassen durch die veränderte Kittsubstanz führt zur Bildung einer hyalinen Substanz, ein Vorgang, der uns als hyaline Umprägung des Bindegewebes bebekannt ist. Dieser Verquellungsprozeß, bei welchem Grund- und Zwischensubstanz mit irgendeiner eiweißartigen Masse imbibiert oder infiltriert werden, spielt sich zunächst mit Vorliebe in den tieferen Schichten der Intima ab, um dann mehr und mehr an die Oberfläche

emporzusteigen. Bei der allgemeinen Wucherungstendenz gerade des Bindegewebes der Intima in dieser absteigenden Periode des Gefäßlebens reagiert das umliegende Bindegewebe um so lebhafter auf die lokale Schädigung ; es kommt zu Wucherungsprozessen, zu Überdeckungen des Quellungsherdes mit neugebildetem Bindegewebe, bis auch dieses wieder der Verquellung anheimfällt. So schichtet sich eine hyaline Schicht über die andere, bis jene zunächst grauweißen, dann knorpelartigen länglichen Beete entstehen, die so charakteristisch für die beginnende Atherosklerose sind. An anderen Beeten zeigt sich ein anderes Bild. Die Verquellungsprozesse werden von einer mehr oder weniger ausgedehnten Verfettung begleitet. Diese beginnt genau so, wie bei der Pubertätsatheromatose in dem elastischen Grenzstreifen. Sie ist feinstkörniger Natur und betrifft hauptsächlich die Kittsubstanz. Allmählich beteiligen sich die anderen Schichten der Intima und auch die hier zahlreicher auftretenden Bindegewebszellen daran, bis sich schließlich unter der mehr oder weniger hyalin verquollenen Deckschicht ein mächtiger Verfettungsherd gebildet hat, welcher auf dem elastischen Grenzstreifen breitbasig aufruht und kegelförmig der Oberfläche der Intima zustrebt. Damit ist der Höhepunkt der atheromatösen Infiltration in der absteigenden Periode des Gefäßlebens erreicht. Das sind die gelblich schimmernden undurchsichtigen Flecke, die wir neben den durchsichtigen hyalin-knorpeligen mit allen Uebergängen immer wieder feststellen können.

Ehe wir die weiteren Veränderungen besprechen, müssen wir uns fragen, wie nun diese Herdbildungen entstanden sind. Lokalisation, Entwicklung und Aussehen sprechen dafür, daß auch hier die mechanischen Einflüsse die Hauptrolle spielen. Auch hier handelt es sich um Abnutzungsvorgänge, um Auflockerungen der fibrillären elastischen Strukturen, um physikalisch-chemische Zustandsänderungen der Kitt- oder der Grundsubstanzen, welche nun ein vermehrtes Einströmen, vielleicht, besser gesagt, eine erhöhte Quellbarkeit der veränderten Strukturen in dem eindringenden Plasma des physiologischen Ernährungsstroms bedingen. Im jugendlichen Alter, wo die Intima vorwiegend aus elastischem Gewebe besteht, tritt die Quellbarkeit ganz zurück, während sie in der absteigenden Periode, in der bindegewebsreichen Intima ganz auffallend stark ist. Und wie in der Jugend nur bei bestimmten Personen dieser Imbibitionsprozeß von Niederschlägen lipoider Substanzen begleitet wird, so auch in der absteigenden Periode. Auch hier müssen wir annehmen, daß es vor allem der Lipoidgehalt des Plasmas sein wird, welcher die Verfettung oder Nichtverfettung der Imbibitionsherde bedingt. Daß dabei nicht bloß der reine Lipoidgehalt, sondern die ganze physikalisch-chemische Struktur des Plasmas eine wesentliche Rolle mitspielt, brauche ich hier nicht besonders zu betonen. Wissen wir doch von zahlreichen Untersuchungen

der neueren Zeit, daß die Stärke der Cholesterinesterspeicherung nicht nur von der Menge derselben, sondern von den Begleitfaktoren, Fetten, Fettsäuren usw., wesentlich abhängig ist. Wir werden also auch hier für die Entstehung der Intimaveränderung überhaupt die mechanische Abnutzung[1]), die molekulären Veränderungen der Intimastrukturen, für die besondere Art der Intimaveränderung, ob einfache Verquellung, ob Verquellung mit Verfettung, ob vorwiegende Verfettung, vor allem den Charakter des eindringenden Plasmas verantwortlich machen müssen.

Damit hätten wir eine gemeinsame Auffassung für die Atheromatose der auf- und absteigenden Periode des Lebens gewonnen. Es handelt sich um den gleichen Prozeß, der nur zwei ganz verschieden disponierte Gewebe betrifft. Einmal die jugendliche, das andere Mal die alternde Intima.

Wenn unsere Theorie von der mechanischen Lockerung der Intima und der nachfolgenden Plasmaimbibition richtig ist, dann muß sich auch die besondere Lokalisation der atheromatösen Herde in der Aortenintima erklären lassen. Wie wiederholt ausgeführt, beginnt der ganze Prozeß an dem elastischen Grenzstreifen. Hier müssen also besondere Bedingungen für Quellungs- und Niederschlagsprozesse gegeben sein. Nun stellt der elastische Grenzstreifen die erste dicht gewebte Membran dar, welche dem eindringenden Plasmastrom sozusagen als ein Filter dienen kann. An ihr sind auch rein histologisch die ersten Auflockerungsprozesse des feineren elastischen Fasernetzes zu verfolgen. Ich habe schon früher ausgeführt, daß es sich hier nicht um eine Zerreißung der Fasern selbst, sondern nur um eine scheinbare Zerreißung handelt, insofern die einzelnen Fäserchen infolge zunehmender Veränderung der Kittsubstanz mehr und mehr auseinanderweichen. Worin diese Veränderung der Kittsubstanz besteht, ist schwer zu sagen. Natürlich muß es sich um irgendeine molekuläre Veränderung derselben handeln. Ich habe das als etwas Selbstverständliches vorausgesetzt. Denn ohne solche Veränderung ist das Auseinanderweichen der elastischen Fäserchen nicht zu verstehen. In dieser molekulären Veränderung der Kittsubstanz sehe ich im wesentlichen das, was man als Abnützungsvorgang der Gefäßintima bezeichnet hat. Vielleicht sind die oben erwähnten Schubspannungen für das Auseinanderweichen der Fäserchen verantwortlich zu machen, die ja nicht in die Längsrichtung der Fasern fallen, wie die Normalspannungen, sondern jeweils eine Faserschicht über die nächste hinwegzuschieben versuchen. Wenn sich neuerdings Hueck gegen die Imbibitionstheorie wendet und die

1) Auch Tawara schließt sich der Hypothese an, daß die Hypertrophie der Intima Folge einer mechanischen Überanstrengung sei. Dagegen hält er die Verfettung etc. für eine primäre oder sekundäre Degeneration.

Veränderungen in der Intima vorwiegend als degenerative bezeichnet, so glaube ich, daß dieser Widerspruch nur auf Mißverständnissen beruhen kann; ich habe immer wieder betont, daß an den Stellen stärkerer Inanspruchnahme des Gefäßrohrs auch eine stärkere molekulare Abnützung vor sich gehen muß, also eine Art „Degeneration", wenn man den Prozeß so bezeichnen will. Er wird aber begleitet und weiterhin wesentlich beeinflußt von der jetzt stärker erfolgenden Imbibition des Plasmas, welche dem ganzen Prozeß erst das eigentümliche Gepräge der Verquellung und der Verfettung gibt. Es handelt sich nicht — wie Hueck meint — um selbständige Degeneration, um sogenannte Transformation oder Dekomposition, sondern ganz vorwiegend, ja fast ausschließlich um eine Infiltration, oder, wie man auch sagen kann, Imbibition. Die später zu besprechende experimentelle Erzeugung der atheromatösen Veränderungen zeigt das eindeutig. Wenn nun diese Veränderungen der molekularen Zersetzung in dem elastischen Grenzstreifen am frühesten auftreten und das Eindringen des Ernährungsplasmas hier auf das erste größere Adsorptionsgitter trifft, so ist es leicht verständlich, daß sich die Verfettungsprozesse der Kitt- und Grundsubstanz in erster Linie hier bemerkbar machen. Erst wenn dieses Grenzsystem mehr oder weniger beladen ist, und damit eine stärkere Stauchung des Plasmastroms eintreten muß, bilden sich auch in den überliegenden Schichten der Intima die Infiltrationen lipoider Substanzen. So begreifen wir, daß der atheromatöse Herd von der Tiefe aus gegen die Oberfläche wächst und daß er seine Basis auf dem elastischen Grenzstreifen haben muß.

Sind wir nun von der Gleichartigkeit des atheromatösen Prozesses in der Pubertäts- und Seneszenzperiode überzeugt und sehen wir nur in dem veränderten Gewebe der Intima die Ursache für die verschiedenartige Entwicklung in den beiden Perioden, so müssen wir doch noch das eine hinzufügen. Während im jugendlichen Alter zweifellos eine Reversibilität des Prozesses durch Wiederauflösung der lipoiden Substanzen möglich ist, ist eine solche Rückbildung der atheromatösen Herde in der Seneszenzperiode so gut wie ausgeschlossen. Die hochgradigen Verquellungsprozesse und die meist sehr erheblichen Verfettungen sind nicht wieder zu beseitigen, um so weniger, als der Organismus in dieser Periode sowieso zur Ausfällung und Niederschlagsbildung tendiert. So begreifen wir es, daß gerade in der Seneszenzperiode der atheromatöse Prozeß nicht nur ganz ungewöhnliche Maße erreicht, sondern auch weitere Umwandlungen erleidet, die dem jugendlichen Alter vollständig fehlen. Dazu gehört vor allem die atheromatöse Erweichung. Sie kommt dadurch zustande, daß die mehr und mehr mit Lipoidsubstanzen überladenen Gewebe, Zellen und Interzellularsubstanz schließlich in dem Fett sozusagen ersticken und einer Nekrose anheimfallen. In dem nekrotischen Ge-

webe kommt es nun zu fortschreitenden Zersetzungen, besonders der lipoiden Substanzen. Die Cholesterinester zerfallen, das Cholesterin wird frei und kristallisiert in den bekannten Tafeln aus. Die Fettsäuren dagegen bilden, wie Klotz dies eingehend geschildert hat, die bekannten Seifen, unter denen wiederum die Kalziumseifen die wichtigsten sind, da sie zu Inkrustation und Verkalkungen im Bereich und in der Umgebung des atheromatösen Herdes führen. Dadurch entstehen die eigenartigen Eindellungen der atheromatösen Herde mit ihren kalk- und knochenharten Plättchen, die das Bild der Atherosklerose erst vollenden. In anderen Fällen aber brechen die nekrobiotischen atheromatösen Massen durch die innersten Schichten der Intima durch, und es kommt zum atheromatösen Geschwür. Der eindringende Blutstrom infiltriert die erkrankte Intima, wie auch sonst schon rote Blutkörperchen in die gelockerte Intima eintreten können; daraus entstehen dann wieder Pigmentierungen, welche die pseudomelanotischen Fleckungen der atheromatösen Herde erklären.

Können wir nun für diese einheitliche Auffassung der Atheromatose als eine Imbibitions- und Abnützungskrankheit irgendwelche sonstigen Gründe vorbringen?[1]) Daß mechanische Momente eine sehr große Rolle spielen, ist ganz bekannt. Ich erwähnte schon die Lokalisation an den besonders gefährdeten Stellen des Aortensystems. Ich verweise auf die starke Atherosklerose oberhalb von Isthmusstenosen, auf die Atheromatose der Pulmonalarterien bei Herzfehler, auf die stärkere Erkrankung der zugehörigen Koronararterien bei einseitiger Ventrikelhypertrophie. Wie

---

Anmerkung bei der Korrektur:

1) Lange hat in Virchows Archiv, Bd. 248, in einer ausführlichen, teils experimentellen, teils theoretischen Arbeit neben den die Infiltrationstheorie weitgehend sicherstellenden Befunden über die Ernährung der Gefäßwand — er selbst ist auch Anhänger der Ansicht, daß fetthaltiges Plasma vom Lumen des Gefäßes aus in die veränderte Intima eindringt — versucht, den „nervalen" Einfluß, die Wirkung einer Störung des Gefäßtonus in den Vordergrund zu rücken. Das Wesentliche ist auch für ihn das verstärkte Eindringen von Plasma in die Intima. Das kann nur zustande kommen, wenn Blutdruck und Gefäßtonus nicht aufeinander abgestimmt sind. Ob das Bestimmende dabei eine Erhöhung der Blutdruckamplituden ist, wie ich glaube, oder eine lokale Herabsetzung des Wandtonus, wie Lange annimmt, oder ob beides vorkommt, ist weiter zu diskutieren. Auf die Beziehung der atheromatösen und atherosklerotischen Prozesse zum Altersaufbau der Aorta sowie auf die feinere Lokalisation der Lipoidablagerungen am Grenzstreifen der Intima geht Lange nicht weiter ein. Ob die Rickersche Schule berechtigt ist, aus Beobachtungen an ganz anderen Stellen des Gefäßsystems den Schluß zu ziehen, daß die Bindegewebshyalinisierung, die infiltrative Verfettung und Verkalkung nur eine Funktion der Geschwindigkeit des Ernährungsstromes sei, daß durch Ernährung bedingte chemische Veränderungen des Blutplasmas sowie eigene durch die Funktion bedingte chemisch physikalische Veränderungen der Gewebe keine direkte Rolle spielen, sondern nur indirekt über das Nervensystem wirken, werden ja weitere Untersuchungen zeigen.

weit diese mechanische Überanstrengung des Gefäßsystems ihrerseits wieder durch nervöse Einflüsse bedingt ist, sei dahingestellt. Ich erinnere auch an die Experimente von Klotz, welcher rein mechanisch Intimaverdickungen erzeugen konnte. Aber ich mache darauf aufmerksam, daß die Art der mechanischen Inanspruchnahme von Wichtigkeit ist. So führt z. B. die Hypertonie, sei sie primär oder die Folge einer Arteriosklerose der Nieren, an sich niemals zu einer Atheromatose, sondern zu einer echten Hypertrophie des ganzen Aortensystems unter Mitbeteiligung aller Wandschichten, während die eigentliche Atheromatose der Aorta eine vorwiegende Intimaerkrankung ist. Also müssen hier andere mechanische Bedingungen, z. B. Blutdruckamplituden zur Erklärung herangezogen werden. Aber mit der stärkeren, ich möchte sagen passiven Belastung des Gefäßsystems ist das Problem der Atheromatose nicht erschöpft. Wir wissen ja, daß die Imbibition mit Plasma besonders bei den Verfettungsprozessen eine entscheidende Rolle spielt. Ich habe schon für die Säuglings- und Pubertätsatheromatose auf den etwaigen höheren Cholesterinestergehalt des Blutes aufmerksam gemacht. Ähnliche Verhältnisse mögen bei der Phthise, beim Diabetes usw. nicht nur in der aufsteigenden, sondern auch in der absteigenden Periode des Lebens eine Rolle spielen. Die Intimaverfettung des jugendlichen Phthisikers hängt zweifellos mit Störungen des Lipoidstoffwechsels zusammen. Man könnte hier von einer kachektischen Atheromatose sprechen, beim Diabetes von einer dyskrasischen Atheromatose. Das Wichtigste aber bleibt doch die Art der Ernährung. Es unterliegt für mich gar keinem Zweifel, daß von der Art der Ernährung, nicht nur von dem Lipoidreichtum, sondern von der ganzen Zusammensetzung derselben, der Lipoidgehalt des Plasmas wesentlich beeinflußt wird. Dafür sprechen alle Beobachtungen, unter denen ich nur die von Versé nennen möchte. Ich will hier ausdrücklich betonen, daß die Nahrung, besser gesagt der Lipoidgehalt der Nahrung an sich nicht die Atheromatose erzeugt, wohl aber den Charakter der atheromatösen Herdbildung, ob mit oder ohne Verfettung, wesentlich beeinflußt. Wie weit die Lipoide des Plasmas als solche noch die Auflockerungsprozesse in der Intima befördern oder beschleunigen, muß dahingestellt bleiben. Eine dauernde Beeinflussung des Blutdrucks durch die Lipoide spielt wohl keine Rolle. Es ist auch zweifellos, daß mit zunehmender Verfettung der atheromatöse Erweichungsherd immer stärker auf die physikalischen Strukturen der Nachbarschaft und schließlich auch der darunterliegenden Media einwirkt, während ein einfacher Verquellungsherd geringere Wirkungen ausübt. Es ist also nicht gleichgültig, ob die Atheromatose mit oder ohne Verfettung einhergeht. Wir sehen auch, daß in der Regel die schwersten Fälle von Atheromatose durch besonders schwere Verfettungsprozesse ausgezeichnet sind.

Daß in der Tat der Cholesterinestergehalt der Nahrung eine Rolle spielt, ließ sich durch künstliche Ernährung mit Cholesterin und cholesterinesterreichem Futter bei Tieren mit Leichtigkeit nachweisen. Ich erinnere nur an die bekannten Versuche von Ignatowski, Anitschkow, Chalatow. Wir wissen heute, daß die früheren Beobachtungen von Saltykow, Lubarsch, Steinbiß u. a., welche nach Staphylokokkeninjektion, nach Fleischfütterung usw. atheromatöse Veränderungen beim Kaninchen beobachteten, auf die Cholesterine der Nahrung oder auf Cholesterinausschüttungen der durch die Infektion geschädigten Körperorgane, besonders auch der Nebenniere, zurückgeführt werden müssen[1]). Neuere Versuche, welche von Maximow ausgeführt worden sind, haben gezeigt, daß man das Bild der Atheromatose auch dann beim Kaninchen erzielen kann, wenn man ganz geringe Dosen, aber in leicht resorbierbarer Form für sehr lange Zeit dem Futter beimengt. Auch ließ sich sehr schön zeigen, daß die Kaninchenatheromatose nach Aussetzen der cholesterinhaltigen Nahrung wieder völlig verschwindet, also in der Tat ein reversibler Prozeß ist.

Man hat gegen diese Kaninchenversuche eingewandt, daß sie keine richtige Atherosklerose seien, weil sich nur die atheromatösen, aber nicht die schweren sklerotischen Veränderungen finden. Man muß aber bedenken, daß auch beim Menschen die eigentliche Atherosklerose nur in der absteigenden Periode des Gefäßlebens zu finden ist, wenn wir von den Ausnahmefällen präseniler Sklerose absehen. Man kann daher beim Kaninchen, welches keine so ausgesprochene Alterungsperiode wie der Mensch durchmacht, auch keine experimentell erzeugbare Atherosklerose erwarten. Sehr bemerkenswert sind auch die Versuche von Murata und Kataoka[2]), welche zeigen konnten, daß die künstliche, sogenannte alimentäre Atheromatose, die man nach Kon[3]) auch durch Lanolinfütterung erzeugt, bei kastrierten Tieren sehr viel stärker in die Erscheinung tritt, als bei nichtkastrierten. Hier spielt also auch die allgemeine Störung des Lipoid-

1) T. Tsunoda und N. Umehara (Jap. Path. Ges. 1915, S. 62) haben gezeigt, wie sehr die Lipoidablagerung in der Gefäßintima von dem besonderen Lipoidgehalt des Fütterungsmittels (Tierleber, Rinderleber, Rinderfett usw.) abhängig ist. Wichtig ist auch der Hinweis von Kawamura (Jap. Path. Ges. 1917, S. 1), daß bei gewissen Tieren, z. B. beim Hunde, die Cholesterinesterfütterung allein keine Atheromatose hervorruft, sondern nur bei gleichzeitiger Phosphorvergiftung. Nur diejenigen Tiere, die physiologischerweise so gut wie kein Cholesterin durch die Galle ausscheiden, bekommen eine Fütterungsatheromatose.

2) Murata und Sh. Kataoka. Jap. Path. Ges. 1917, S. 27.

3) Y. Kon und H. Yamada, Alimentäre Atherosklerose. Jap. Path. Ges. 1916, S. 98.

stoffwechsels eine entscheidende Rolle. Murata und Kataoka[1]) konnten weiterhin zeigen, daß diese Kastrationsatheromatose bei Lanolinfütterung durch gleichzeitige Gaben von Schilddrüsensubstanz vollständig verhindert werden konnte. Dabei tritt aber der Typus der Mediasklerose auf, wahrscheinlich durch Wirkung spez. Abbauprodukte der Schilddrüsensubstanzen[2]). Man sieht also, welche große Rolle der Stoffwechsel bei der atheromatösen und atherosklerotischen Veränderung spielt.

Überblickt man das ganze Gebiet der Atheromatose der Aorta, so sieht man, daß für ihre Entstehung und für ihre verschiedenen Formen eine Fülle von verschiedenen Bedingungen berücksichtigt werden muß. In erster Linie das Alter, welches uns zwingt, eine Säuglingsatheromatose, eine Pubertäts- und eine Seneszenzatheromatose zu unterscheiden. Dann die mechanische Belastung des Gefäßsystems, die uns von einer geradezu physiologischen Atheromatose an den besonders belasteten Stellen des Gefäßsystems und von einer pathologischen Atheromatose an den ungewöhnlich belasteten Gebieten, so z. B. auch an der Lungenarterie bei Herzfehler sprechen läßt.

Daß hierbei das sympathische und parasympathische Nervensystem eine große Rolle spielen kann, die bis jetzt noch nicht geklärt ist, soll nicht geleugnet werden. Es würden daher neben den rein mechanischen Momenten auch noch die nervösen Momente zu berücksichtigen sein und etwa eine sympathische und parasympathische Form zu unterscheiden sein; doch glaube ich, daß diese vorwiegend für das periphere Gefäßsystem in Frage kommt. Um so wichtiger sind für die Aorta die im Blutplasma gegebenen Faktoren, unter deren Berücksichtigung wir von einer alimentären, einer dyskrasischen, einer kachektischen Atheromatose sprechen können; denn wir müssen bedenken, daß bei der Konkurrenz der verschiedenen Faktoren das Bild der Atheromatose um so leichter entstehen wird, je stärker der eine Faktor ist, um den etwa schwächeren anderen Faktor zu ergänzen. So wird auch bei geringerer mechanischer Abnutzung der stärkere Lipoidgehalt des Plasmas schon stärkere Verfettungen als sonst erzeugen können, und umgekehrt die stärkere mechanische Abnützung auch bei geringerem Lipoidgehalt doch schon zu Verfettungen führen. Berücksichtigen wir, daß auch der Kalkgehalt des Plasmas bei den weiteren Umsetzungen der Lipoide eine Rolle spielt, so verstehen wir erst recht die Kompliziertheit des ganzen Vorgangs.

Ich habe mich absichtlich auf die Atherosklerose der Aorta beschränkt. Die Atherosklerose der Arterien vom musku-

---

1) Murata und Sh. Kataoka. Jap. Path. Ges. 1918, S. 221.
2) Murata. Jap. Path. Ges. 1920, S. 105.

lären Typus verläuft insofern in anderen Bahnen, als hier die Erkrankungen der Media, die an der Aorta keine besondere Rolle spielen, sehr viel deutlicher hervortreten, ja das Bild beherrschen. Die Abnützungsprozesse des Gefäßrohres machen sich natürlich nicht nur in der Intima, sondern auch in der Media der Gefäße vom muskulären Typ bemerkbar. Auch hier kommt es zu Auflockerungen der Kittsubstanz, zu molekularen Zersetzungen, die mit Quellungsvorgängen verbunden sind. Auch hier entstehen Verfettungen, vor allem muzinöse oder mukoide Erweichungen, besser gesagt, Quellungen der physiologischen Mukoidsubstanz, welche, der Knorpelgrundsubstanz verwandt, in der Media der Gefäße vorhanden ist. Mit diesen Verfettungs- und Quellungsprozessen sind dann wieder Verkalkungsprozesse verknüpft. Daß die Mediamuskulatur, soweit sie in ihrem Tonus und in ihrer Ernährung abhängig ist von den Vasomotoren, durch Adrenalin, Thyreoidin usw., geschädigt werden kann, ist bekannt. Ich will hier auf diese Verhältnisse nicht weiter eingehen[1]).

Fasse ich zusammen, so handelt es sich bei dem atherosklerotischen Prozesse der Gefäße um einen eigenartigen Abnützungsprozeß molekulärer Natur, den wir vorläufig nicht fassen können, der aber durch nachträgliche Quellungs- und Niederschlagsvorgänge, besonders mit lipoiden Substanzen und sekundären Umsetzungen zu Kalziumverbindungen ein charakteristisches Gepräge erhält. Es handelt sich um eine geradezu spezifische Erkrankung der Gerüstsubstanz, die sich nicht nur im Gefäßrohr, sondern auch an anderen Stellen des Körpers abspielt. So ist der sogenannte Kalkinfarkt der Nierenpapille in Wirklichkeit ein Fettkalkinfarkt, eine typische Atheromatose der Nierengerüstsubstanz, die zweifellos auch infolge von Abnützungs- und Imbibitionsvorgängen in der, dauernden An- und Abschwellungen unterliegenden, Nierenpapille eintritt. Zu den atheromatösen Veränderungen gehört auch die sogenannte senile Degeneration des Knorpels, der Arcus senilis der Cornea[2]). Indem wir so die Atheromatose der Gefäße in den großen Kreis allgemeiner Abnützungsvorgänge der Gerüstsubstanzen einbeziehen, verliert sie ihre Besonderheiten, die zu so vielen falschen Theorien der Infektion usw. Veranlassung gegeben hat. Wenn uns dieser Abnützungsprozeß am Gefäßrohr am eindrucksvollsten entgegentritt, so beruht das darauf, daß eben unser Gefäßsystem das mechanisch am stärksten in Anspruch genommene Organ ist.[3])

1) Auf die verschiedenen Substanzen, die für die Mediaschädigungen in Betracht kommen, hat Y. Kon hingewiesen (Jap. Path. Ges. 1913, S. 8).

2) Über diese Atheromatose der Stützsubstanzen berichtet eingehender S. Hattori (Jap. Path. Ges. 1917, S. 7).

3) Die Lichtbilder zu diesem Vortrag liefert das Bildarchiv Freiburg (Katalognummer 1057—1096).

Literatur.

Jores, L., Arterien im Hdb. d. spez. path. Anatomie v. Henke u. Lubarsch, Bd. II, 1924.

Murata und Kataoka, Experimentelle Atherosklerose und Schilddrüsenfütterung. Verhandlungen der Jap. Path. Ges. Tokyo, 1918.

Kaufmann, L., Zur Frage der „Aorta angusta". Veröffentl. aus dem Gebiete der Kriegs- u. Konst.-Path., 1919, H. 2. G. Fischer, Jena.

Mönckeberg, J. G., Das Gefäßsystem und seine Erkrankungen. Handb. d. ärztl. Erfahrungen im Weltkriege, herausgegeben von Schjerning, 1921, Bd. 8.

Aschoff, L., Atherosklerose. Beihefte zur Mediz. Klinik, 1914, Jahrg. 10, Heft 1.

— Virchows Lehre von den Degenerationen. Virchows Arch., Bd. 235, 1921.

Ranke, O., Entstehung der Atheromatose. Zieglers Beiträge, Bd. 71, 1923.

Zinserling, W., Über die Anfangsstadien der experimentellen Cholesterinesterverfettung. Zieglers Beiträge, Bd. 71, 1923.

Hueck, W., Anatomisches zur Frage nach Wesen und Ursache der Arteriosklerose. Münch. med. Woch., 1920, No. 19/21.

Anitschkow, N., Experimentelle Atherosklerose der Aorta beim Meerschweinchen. Zieglers Beiträge, Bd. 70, 1922.

— Zur Ätiologie der Atherosklerose. Virchows Arch., Bd. 249, 1924.

V.

Über die ortho- und pathologische Morphologie der Nebennierenrinde.

Während des Weltkrieges erschien in Deutschland eine morphologisch-physiologische Studie über die Nebennierenrinde von Max Landau, dem I. Assistenten des Freiburger Pathologischen Instituts. Er wurde ein Opfer des Krieges und konnte das Erscheinen seiner Arbeit selbst nicht mehr erleben. Diese gibt aber eine so wichtige Zusammenfassung dessen, was wir heute über die Funktion der Nebennierenrinde wissen, daß ich mich verpflichtet fühle, Ihnen kurz über den Inhalt dieser Arbeit und über andere in ähnlicher Richtung liegende Studien zu berichten. Ich beschränke mich dabei auf das Morphologische und berühre das Physiologische nur insoweit, als es sich um die Nebennierenrinde handelt, da ja das Nebennierenmark mit seinem typischen Hormon, dem Adrenalin, genügend bekannt, jedenfalls genügend oft in Ihren Kreisen erörtert sein wird.

Man sollte glauben, daß die Entwicklung, die normale Anatomie und Histologie der menschlichen Nebenniere bei dem großen Interesse, welches dieses Organ von pharmakologischer und klinischer Seite gefunden hat, genügend studiert und bekannt wären. Leider ist das nur bis zu einem gewissen Grade der Fall. Wir wissen freilich, um das ganz kurz zu wiederholen, daß bei den niederen Wirbeltieren, den Fischen, das vom Cölomepithel ausgehende Interrenalorgan, und das von der Sympathicusanlage entstammende Suprarenalorgan, völlig getrennt angelegt werden und getrennt bleiben. Erst bei den Amphibien beginnt die Verschmelzung beider Anlagen, die bei den Reptilien und Vögeln noch deutlicher wird; bei den Säugetieren endlich kommt es zu einer direkten Einlagerung des nervösen Suprarenalorgans als sogenannte Marksubstanz in das Interrenalorgan als Rinde. Die Anlage der Rinde geschieht vom Cölomepithel aus als ein geschlossener epithelialer Körper. Vom 3. Embryonalmonat ab wachsen beim Menschen Sympathicusbildungszellen, sogenannte Sympathogonien, in die epitheliale Anlage hinein und bilden die erste Anlage der

Marksubstanz, indem sich aus ihnen zunächst die Phäochromoblasten und später die Phäochromozyten entwickeln. Diese Einwanderung der Sympathicuszellen erfolgt überall von der Oberfläche her gegen das Zentrum der Rindenanlage. Während nun diese Vorgänge allen höheren Säugetieren gemeinsam sind, vollzieht sich beim Menschen in den letzten Monaten des embryonalen Lebens noch ein weiterer Umbildungsprozeß, der ganz nahverwandten Arten, wie den Affen, fehlt. Dieser Umwandlungsprozeß besteht in besonderen Furchenbildungen und Einstülpungsprozessen, wodurch eine besondere Hauptfurche, die sogenannte Zentralfurche, mit der Zentralvene, daneben aber zahlreiche kleinere und feinere Furchen gebildet werden. Auf einem Querschnitt durch die Nebenniere erscheint demgemäß die Nebennierenrinde an vielen Stellen, besonders aber im Verlauf der großen Zentralvene tief in das Innere eingestülpt. So finden wir schon beim Neugeborenen und erst recht später beim Erwachsenen die Zentralvene fast ganz von Rindensubstanz umhüllt. Man könnte förmlich von einer äußeren und inneren Rinde sprechen, zwischen welche die Marksubstanz eingeschoben ist. Landau hat diese eigentümlichen, nur für den Menschen charakteristischen Fältelungs- und Furchungsprozesse mit den Furchenbildungen des Zentralnervensystems verglichen. Er glaubt diese Furchenbildungen dahin auffassen zu dürfen, daß es sich um die Bildung einer möglichst großen Berührungsfläche zwischen Nebennierenmark und Nebennierenrinde handle. Wie weit diese Auffassung durch andere Strukturverhältnisse der Nebenniere zu stützen ist, werden wir später sehen.

Die soeben geschilderte Entwicklung der Nebenniere erreicht ihren Höhepunkt mit der Reife des Kindes kurz vor der Geburt. Hier hat die Nebenniere, im Verhältnis zur Niere, noch immer ein sehr stattliches Gewicht; es beträgt ungefähr ein Drittel der Niere. Bekanntlich verschiebt sich dieses Verhältnis beim Erwachsenen so stark zugunsten der Niere, daß das Verhältnis von Nebenniere zur Niere 1:28 beträgt. Aber diese Verschiebung erfolgt nicht langsam durch verschieden schnelles Wachstum, wie bei den meisten übrigen Organen des Körpers, sondern ziemlich plötzlich durch einen eigenartigen, von Thomas zuerst beschriebenen, von Kern, Elliot, Pappenheim und Lewis bestätigten Einschmelzungsprozeß der Nebennierenrinde, welcher alsbald nach der Geburt einzusetzen und in der Regel bis zum Ende des zweiten extrauterinen Monats beendet zu sein pflegt. Durch diesen Einschmelzungsprozeß fällt das ursprünglich sehr voluminöse Organ so zusammen, daß es bei mehrere Monate alten Säuglingen nur noch eine ganz dünne gelbgefärbte Lamelle am oberen Pol der Niere darstellt. Wie vollzieht sich dieser eigentümliche Einschmelzungsprozeß und was bedeutet er? Wie die histologische Untersuchung der Nebennieren Neugeborener zeigt,

die in den ersten Tagen nach der Geburt gestorben sind, tritt mit dem Geburtsvorgang oder direkt im Anschluß an die Geburt eine gewaltige Hyperämie der Nebennierenrinde auf. Diese Hyperämie, welche man auch als Geburts- oder Neugeborenenhyperämie bezeichnen darf, betrifft aber nicht die ganze Nebennierenrinde gleichmäßig, sondern vorwiegend die mittleren und inneren Schichten derselben, während die äußerste Schicht an ihrer geringeren Hyperämie und dunkleren Färbung gut erkennbar bleibt. In den nächsten Tagen und Wochen setzt nun ein zunehmender Verfettungsprozeß an dieser Nebennierenrinde ein. Es handelt sich hier, wie Kawamura gezeigt hat, um eine besondere grobtropfige Infiltration mit isotropen und anisotropen Fetten, während die äußerste Rindenschicht meist eine feinkörnige Verfettung aufweist[1]). Dabei zeigen die Kerne der grobverfetteten Zellen allerlei Degenerationserscheinungen, und diese Zellen gehen allmählich zugrunde. Während dieses nekrobiotischen Prozesses nehmen die inneren Schichten statt der ursprünglich senkrechten eine parallelstreifige Anordnung zur Marksubstanz der Niere ein. Im Laufe von etwa zwei Monaten führt dieser nekrobiotische Verfettungsprozeß zu einem mehr oder weniger ausgedehnten Schwund der inneren Schichten der ganzen Nebennierenrinde, so daß nur noch die Glomerulosa als sogenannte Wachstumsschicht zurückbleibt, von welcher nun eine Neubildung der Nebennierenrinde vor sich geht.

Dieser Neubildungsvorgang vollzieht sich ganz langsam und erreicht erst am Ende des zweiten Lebensjahres einen gewissen Abschluß. Während dieser Zeit hat sich auch die Marksubstanz kräftig entwickelt. Die zwischen den beiden gelegene Einschmelzungsschicht verschwindet mehr und mehr und schließlich kommt es wieder zu einer ausgedehnten Berührung zwischen der Mark- und der Rindensubstanz, die um so größer ist, als bei dem gegenseitigen Aufeinanderzuwachsen der beiden Organteile förmliche Inseln von Nebennierenrinde in die Marksubstanz versprengt werden. Damit ist das Organ vollkommen ausgebildet, setzt aber sein Wachstum mit dem Körperwachstum weiter fort. Man kann diese Periode als die Kindheitsperiode des Nebennierenlebens bezeichnen. Sie stellt den Abschluß der Neugeborenenperiode und eine Art Wiederherstellung des fötalen Zustandes dar.

An diese drei Perioden, die Fötalperiode, die Neugeborenenperiode und die Kindheitsperiode, schließt sich jetzt mit Beginn der Präpubertät eine neue stärkere Wachstumsperiode an. Sie ist durch die deutliche Differenzierung der Rinde und die eigenartigen Fettspeicherungen in derselben gekennzeichnet. Dadurch wächst das Gewicht der Nebenniere so stark an, daß die Nebenniere doppelt so

---

1) Bei Kawamura (Die Cholesterinesterverfettung. G. Fischer, Jena 1911) findet man das Wichtigste über die Lipoide der normalen Nebennierenrinde.

schwer ist wie der Hoden, später dreht sich das Verhältnis allmählich so um, daß der Hoden doppelt bis dreifach so schwer ist wie die Nebenniere. Die Rinde einer Pubertätsnebenniere zeigt eine sehr charakteristische Verteilung der Lipoidsubstanzen. Wir unterscheiden bekanntlich drei Schichten an der Nebennierenrinde, die sogenannte Glomerulosa, die Fasciculata und die Reticularis. Die Glomerulosa gilt als die sogenannte neogene Zone, aus welcher die beiden übrigen Zonen gebildet worden sind. Man kann sie auch als die ruhende Zone oder die Keimschicht bezeichnen, während die beiden übrigen Zonen als die funktionellen Schichten aufzufassen wären. Dieser Unterschied geht nicht nur aus der Struktur, sondern auch aus der Verteilung der Lipoidsubstanzen hervor. Im allgemeinen pflegt die Glomerulosa bei einem gesunden Individuum ziemlich arm an Lipoiden zu sein; doch wechselt das etwas nach dem allgemeinen Ernährungszustand. Diese Lipoide sind in feintropfiger Form in der Glomerulosa verteilt und bestehen vorwiegend aus Lipoiden im engeren Sinne. Im Gegensatz zur Glomerulosa sind die funktionierenden Schichten der Nebenniere, besonders die Fasciculata, sehr reich an Fett. Das äußere Drittel der Fasciculata zeigt unter normalen Verhältnissen eine förmliche Überladung mit groben und feinen Fetttropfen, von denen die ersteren vorwiegend Cholesterinester, die anderen Lipoide im engeren Sinne zu sein pflegen. Dabei bestehen allerlei Mischungen der beiden Substanzen und ferner noch Lösungen von Cholesterin in den übrigen Lipoiden. Im Gegensatz zu der fettreichen Fasciculata zeigt dann die Reticularis wieder ein Zurücktreten des Fettes; es tritt hier vorwiegend in feintropfiger Form auf. Auffallend ist, daß auch die Endothelien der Blutkapillaren innerhalb der Reticularis feintropfige Fettspeicherung aufweisen können. Neben der verschiedenen Verteilung des Fettes ist für die Reticularis das Auftreten eines eigenartigen Pigmentes charakteristisch. Der früheste Termin, zu welchem dieses Pigment aufzutreten pflegt, ist das zweite Jahrzehnt. Mit zunehmendem Alter tritt dieses Pigment immer deutlicher hervor, so daß wir die Reticularis auch als Pigmentzone zu bezeichnen pflegen. Auf der Höhe des Lebens finden wir dann, wenigstens beim männlichen Geschlecht, eine scharfe Dreiteilung der Rinde vor: die lipoidarme feintropfig verfettete Glomerulosa; die lipoidreiche gemischttropfig verfettete Fasciculata; die pigmenthaltig und feintropfig verfettete Reticularis.

Über die Art dieses Pigments hat man sich früher lebhaft gestritten. Man glaubte, daß es sich um einen melaninartigen Körper handelte, d. h. um ein echtes Pigment, wie es den Hautzellen eigentümlich ist. Ja man glaubte sogar, gewisse Beziehungen zwischen dem Pigmentreichtum der Haut und dem Pigmentreichtum der Reticularis der Nebenniere feststellen zu können. Die Untersuchungen

von Tuczek haben aber gezeigt, daß das ein Irrtum ist. Auch Schief fand keine solchen Beziehungen. Wenn auch die Verhältnisse beim Morbus Addison zeigen, daß tatsächlich Beziehungen zwischen Nebenniere und Hautpigment bestehen, so hat doch nach Tuczek das Pigment der Reticularis mit der Pigmentierung der Haut nichts zu tun. Vielmehr handelt es sich hier nach allen uns bekannten Merkmalen um ein sogenanntes Lipofuscin, d. h. um ein Abnützungspigment, wie wir es auch vom Herzmuskel, von der Leberzelle, der Ganglienzelle usw. her kennen[1]). Da diese Abnützungspigmente mit dem Alter an Stärke zunehmen, so ist es begreiflich, daß die Reticularis bei Erwachsenen viel dunkler gefärbt ist als bei jüngeren Individuen. Es muß aber betont werden, daß diese Pigmentablagerung, ebenso wie im Herzmuskel und in den Leberzellen, nicht erst in der absteigenden Periode des Lebens beginnt, sondern schon sehr frühzeitig einsetzt, wahrscheinlich gleich nach Ausbildung der Reticularis, so daß wir schon am Ende des zweiten Jahrzehnts das Pigment mikroskopisch erkennen können. Das wären die Rindenverhältnisse beim Manne. Bei der Frau bestehen insofern Unterschiede gegenüber dem Mann, als die Glomerulosa durchschnittlich kräftiger entwickelt zu sein pflegt, und zwar besonders bei denjenigen Frauen, welche geboren haben. Es steht nämlich die Glomerulosa der Nebennierenrinde als sogenannte Keimschicht zu den Generationsperioden der Frauen in naher Beziehung. Bei jeder Menstruation, besonders aber bei jeder Schwangerschaft vergrößert sich die Nebennierenrinde (Gayesse). Dabei zeigt die Glomerulosa eine Anschwellung, die sich in der Schwangerschaft zur wirklichen Graviditätshypertrophie steigert (Landau, dessen Angaben in den Befunden von Watrin, Verdozzi, Masuho Shinbo Bestätigung fanden). Dabei reichert die Glomerulosa auffallend viel lipoide Substanzen an, so daß sie im Gegensatz zu den Verhältnissen beim Mann eine sehr lipoidreiche Schicht wird und kaum noch von der Fasciculata unterschieden werden kann. Dies um so weniger, als anscheinend aus der wuchernden Glomerulosa ein Zuwachs der Fasciculata erfolgt. Nach Abschluß der Gravidität tritt dann im Puerperium eine puerperale Involution der Nebennierenrinde auf. Jedoch führt diese niemals zu einer völligen Rückbildung der neugebildeten Rindenteile. So bleibt die Gesamtrinde, besonders auch die Glomerulosa, breiter als früher. Das Durchschnittsgewicht der Gesamtnebenniere wird bei der Frau größer als beim Manne. Die Glomerulosa ist beim Weibe durchschnittlich lipoidreicher als beim Mann. Es zeigen sich also ganz ähnliche Unterschiede zwischen Mann und Weib wie bei der Hypo-

---

[1]) Nach Kutschera soll es sich um ein von Lipoidhüllen umkleidetes Melanin handeln.

physe. Nach Watrin ist die Schwangerschaftshyperplasie der Nebennierenrinde auf die Plazenta und nicht auf den Fetus zurückzuführen.

Zwischen dem 40. und 50. Lebensjahre hat die Nebennierenrinde den Höhepunkt ihrer Entwicklung erreicht. Dann tritt ganz allmählich eine Altersinvolution derselben ein. Sie zeigt sich besonders an der Glomerulosa, und zwar vor allem wieder beim Manne, weniger bei der Frau. Sie besteht in einer Verkleinerung der glomerulären Schicht mit stärkerem Hervortreten der Gerüstsubstanz, die früher nur sehr zart entwickelt war. Man kann von einer förmlichen Alterssklerose der Glomerulosa der männlichen Nebenniere sprechen. Man muß sie natürlich sehr scharf von infektiös-toxischen Sklerosen, besonders syphilitischen Skerosen unterscheiden. Die letzteren können viel höhere Grade erreichen und treten vor allem schon im jugendlichen Alter, gerade bei angeborener Syphilis hervor. Beim Weibe fällt die Altersatrophie nicht so auf, weil die Glomerulosa an sich eine größere Wachstumsbreite erreicht hatte. Im Gegensatz zu der atrophierenden Glomerulosa scheint die Fasciculata bei älteren Individuen infolge stärkerer Fettspeicherung noch an Volumen zuzunehmen. Das geschieht meist in sehr unregelmäßiger Form, herd- oder inselförmig. Zwischen diesen stärker fettgespeicherten Partien liegen dann häufig ganz atrophische schmale Zellzüge. Man hat hier von arteriosklerotischen Atrophien mit kompensatorischen Hypertrophien gesprochen. Wie weit das zutrifft, wage ich nicht zu entscheiden. Die Reticularis endlich zeigt wieder eine ausgesprochene Atrophie mit auffallender Lockerung des Gefüges und starker Pigmentierung desselben, wodurch das Bild der Altersnebenniere besonders gekennzeichnet ist. Damit hätten wir den Entwicklungsgang der Nebennierenrinde in der Fötalperiode, in der Säuglingsperiode, in der Präpubertätsperiode, auf der Höhe des Lebens und in der Altersperiode kennen gelernt. Wir sehen, daß kaum ein anderes Organ so stark wie die Nebennierenrinde einem Wechsel unterworfen ist, der sich hier besonders in dem Einschmelzungsvorgang nach der Geburt und in der sprungweisen Entwicklung der Rinde in der Präpubertät bemerkbar macht. Ehe wir nun die Funktion und die Pathologie der Nebennierenrinde besprechen, müssen wir noch kurz einen Blick auf das Nebennierenmark werfen. Wir haben gehört, daß mit dem Ende des 2. Lebensjahres die Marksubstanz den Anschluß an die Rindensubstanz wieder erreicht hat. Die Chromaffinität der Zellen tritt deutlich hervor; die eigenartigen Rundzelleninfiltrate, welche wir im fötalen Leben oder auch nach der Geburt im Nebennierenmark anzutreffen pflegen und von denen wir wissen, daß sie zum Teil unreife Sympathicusbildungszellen, zum Teil Blutbildungsherde darstellen, sind um diese Zeit so gut wie ganz verschwunden. Während der nachfolgenden

Zeit wächst die Marksubstanz ziemlich stark heran, besonders auch in der Pubertätsperiode, um beim Erwachsenen als schon makroskopisch erkennbares, mikroskopisch deutlich abgrenzbares Organ innerhalb der Rinde sichtbar zu werden. Der Aufbau der Marksubstanz ist ein sehr eigentümlicher. Die chromaffinen Zellen, welche sich auch besonders schön mit der Ogataschen Silbermethode darstellen lassen, sind ganz unregelmäßig in wirrem Balkensystem zusammengelagert, ohne eine besondere Gliederung wie die Rinde erkennen zu lassen. Was aber für die Marksubstanz charakteristisch ist, ist der auffallend reiche Gehalt der Stützsubstanz an elastischen Fasern. Man könnte die Marksubstanz mit einem aus elastischen Fibrillen aufgebauten Schwamm vergleichen, welcher von der großen Zentralvene und ihren breiten Ästen weithin durchsetzt ist. Nur die Marksubstanz besitzt ein größeres Venensystem, während an der Rinde bzw. Kapsel nur ein verhältnismäßig kleines Venensystem nachzuweisen ist. Es wird also die Hauptmasse des Blutes der Nebenniere durch die Marksubstanz hindurch in die Vene abgeführt. Ganz anders liegt es mit der arteriellen Versorgung. Die neueren Versuche von Krafkow, welcher bei künstlicher Durchspülung der überlebenden Nebenniere noch nach Tagen und Wochen pharmakologisch wirksame Substanzen derselben gewinnen konnte, haben von neuem die Aufmerksamkeit auf die verschiedene arterielle Versorgung der Rinde und der Marksubstanz gelenkt. Man kann beim Rind und beim Pferd sehr deutlich ein Arteriensystem der Rinde und ein Arteriensystem der Marksubstanz unterscheiden. Injiziert man in das eine System eine rot gefärbte, in das andere eine blau gefärbte Masse, so kann man die Rinde blau und die Marksubstanz rot färben und umgekehrt. Freilich hängt sehr viel von dem Druck ab, mit dem die Injektion geschieht. Ist dieser nicht ganz gleich, so kommt es sehr leicht zu einem Übertritt der Injektionsmassen von dem einen Gefäßbezirk in den anderen. Krafkow konnte zeigen, daß die Durchspülung der Markarterie eine adrenalinähnliche, die der Rindenarterie eine cholinartige Substanz lieferte, was ja auch mit den Angaben früherer Autoren übereinstimmt. Wo aber liegt das Grenzgebiet zwischen den beiden Arterien? Da die Rindensubstanz kein größeres eigenes Venensystem hat, so müssen die Rindenarterien in das Kapillarnetz der Markarterien übergehen, damit von hier aus gemeinsam das Blut in das Venensystem der Marksubstanz übergeleitet wird. Tammann konnte zeigen, daß dieser Übergang im Gebiet der Reticularis vor sich geht. Hier befindet sich ein äußerst feines Kapillarsystem mit ganz engen Maschen, von denen jede Masche nur eine einzelne Zelle zu umspinnen scheint. Ob aber dieses feine Netzwerk wirklich aus geschlossenen Kapillaren besteht, oder aus mehr wandungslosen Räumen, ist schwer zu sagen. Auffallend ist ja, daß gerade die Nebennierenkapillaren, besonders die der Rinde, bei der vitalen Färbung sich

ähnlich verhalten wie die Reticuloendothelien der Milz, der Leber, des Knochenmarks und der Lymphknoten. In allen diesen Organen liegen auffallend locker gebaute oder durchbrochene Kapillarsysteme vor. Ähnliches müssen wir auch für die Reticularis der Nebennierenrinde annehmen. Neben diesem Kreislauf der Nebenniere, bei welchem das durch zwei Arteriensysteme in die Rinde und in die Marksubstanz einströmende Blut durch das Venensystem der Marksubstanz abgeführt wird, gibt es noch eine zweite Art von Zirkulation, bei welcher umgekehrt das in die Rinde und das Mark einströmende Blut zum Teil durch die freilich viel schmächtiger entwickelten sogenannten Kapselvenen abfließen kann. Durch neuere Untersuchungen von Kutschera-Aichbergen ist festgestellt worden, daß dieses Venensystem der Kapsel, besonders das der linken Nebenniere, mit Ästen des Pfortadersystems, und zwar durch solche der Vena lienalis und der Pankreasvenen kommuniziert. Für die rechte Nebenniere ließen sich solche Kollateralen mit dem Pfortadersystem, etwa mit den Venen der Wilsonschen Kapsel, nicht sicher nachweisen, aber auch nicht ausschließen. Für die Funktion der Nebenniere ist aber der Nachweis einer Art doppelten Kreislaufs der Nebenniere und der Verbindungen mit dem Pfortadersystem wichtig.

Auffallend ist noch der außerordentlich starke Muskelgehalt der Nebennierenvene. Man hat diese Muskulatur von der einen Seite als eine Art Sperrmuskel betrachtet (Materna), welcher dazu dient, das abströmende Blut der Nebenniere zu drosseln und den Kreislauf der Nebenniere sozusagen umzukehren. Ob aber eine wirkliche Umkehr des Kreislaufs der Nebenniere in dem Sinne möglich ist, daß dann die Hauptmasse des Blutes statt durch die Vena centralis durch die Kapselvenen abfließt, ist doch sehr fraglich. Immerhin kann die Vene als Regulator des Abflusses dienen. Vielleicht bedeutet aber die kräftige Muskulatur auch nur eine Unterstützung der Pump- und Saugarbeit des Cavasystems, in welches hinein die Adrenalinsubstanz ergossen werden muß (Peindarie).

Über eigentliche Altersveränderungen der Nebennierenmarksubstanz ist nichts Besonderes bekannt; dagegen ist es wahrscheinlich, daß sich die Nebennierenmarksubstanz auch an den Gestationsvorgängen des weiblichen Geschlecht beteiligt. Man spricht von einer Schwangerschaftshypertrophie der Marksubstanz. Sonstige physiologische Veränderungen der Marksubstanz sind nicht bekannt. Die Marksubstanz ist also, im Gegensatz zur Rindensubstanz, ein mehr ruhendes Organ.

Nachdem wir so den Aufbau der Nebenniere kennen gelernt haben, wenden wir uns der Funktion derselben zu, soweit sich dieselbe morphologisch ergründen läßt. Wir beginnen hier mit der Marksubstanz, weil diese in bezug auf die Adrenalinbildung

am besten erforscht ist. Daß die Chromaffinität der Markzellen auf dem Gehalt an adrenalinogener Substanz beruht, ist sicher. An der Intensität der Braunfärbung mit Chromsalzen kann man den Adrenalingehalt der Marksubstanz ungefähr schätzen. Wie ich schon hervorhob, ist auch die Silbermethode von Ogata eine gute Darstellungsmethode. Mir selbst hat besonders die Kresylviolettmethode an chromgehärteten Präparaten gute Dienste geleistet. Auf die Frage, wie weit chromaffine Reaktion und Silberreaktion identisch sind oder nicht, will ich hier nicht genauer eingehen (Kutschera-Aichbergen). Über die Osmiummethode von Cramer habe ich keine eigenen Erfahrungen.

Bei ganz frisch nach dem Tode untersuchten Nebennieren des Pferdes ließ sich sehr deutlich die tropfige Adrenalinbildung in den Markzellen nachweisen. Außerdem fand sich aber die ganze Gerüstsubstanz des Nebennierenmarks auch bei möglichst frischer Fixierung nach dem Tode mit grüngefärbter Adrenalinsubstanz durchdränkt. Man kann sagen, daß die Marksubstanz förmlich wie ein Schwamm mit Adrenalinsubstanz vollgesogen war. Diese Adrenalinsubstanz fand sich auch in allen kleineren und größeren Venen, aber auch in den Spalträumen des Bindegewebes, welches die größeren Arterien, die Nervenäste usw. umkleidet. Wir haben uns vergeblich bemüht, mit der Magnusschen Wasserstoffsuperoxydmethode den Nachweis der Lymphgefäßnatur zu liefern. Es ist uns das nicht gelungen, weil sich gleich das ganze Venensystem mitfüllt. Herr Dr. Tammann, welcher diese Untersuchungen ausführte, hat den Eindruck gewonnen, daß alle diese Spalträume der Marksubstanz bereits kleinere Venen sind, welche sich dann in das große Venensystem der Vena centralis ergießen. Diese kleinen Venen sammeln sozusagen die Adrenalinsubstanz, welche das Gewebe selbst durchtränkt und führen es so aus der Nebennierenmarksubstanz heraus. Da in der Vena centralis, welche direkt in die Cava inferior mündet, jederzeit ein negativer Druck auftreten kann, welcher als Saugkraft wirkt, so ist der Einbau des elastischen Gewebes in die Marksubstanz durchaus verständlich.

So sicher sich nun histochemisch der Übertritt von Adrenalinsubstanz in das Venensystem nachweisen läßt, so fraglich erscheinen die Beziehungen zum Nervensystem. Es ist bekanntermaßen Lichtwitz gewesen, welcher die Auffassung vertrat, daß das Adrenalin weniger durch die Blutbahn, als durch das sympathische Nervensystem aus der Nebenniere fortgeleitet wird. Ältere Untersuchungen von Dewitzki und neuere Untersuchungen von Tammann haben aber keine histologischen Beweise dafür erbringen können. In den Nervenästen, welche die Rindensubstanz durchziehen, ja selbst in den Nerven der Marksubstanz läßt sich mit den üblichen Färbemethoden kein Adrenalin nachweisen. Wohl aber findet sich

dieses Adrenalin sehr reichlich in den bindegewebigen Scheiden der Nerven, besonders der kleineren und kleinsten Äste der Marksubstanz, die damit förmlich in Adrenalin gebadet zu sein scheinen. Bei dieser allgemeinen Durchtränkung der Marksubstanz mit Adrenalinsubstanz scheint uns also eine Beeinflussung des sympathischen Nervensystems durch das Adrenalin in der Marksubstanz der Nebenniere selbst sehr wohl möglich. Entfernt man etwa eine Nebenniere, so muß dieser Adrenalinreiz für das Splanchnicusgebiet der betreffenden Seite fortfallen. Demgemäß auch alle von diesem Nervengebiet beeinflußten lokalen Umsetzungen. So wird es uns verständlich, daß nach Exstirpation der Nebenniere einer Seite nach einer mehrwöchigen Wundheilung der Zuckerstich auf der Seite der exstirpierten Nebenniere keine Glykogenolyse in der Leber zur Folge hat, während die andere Leberhälfte ihr Glykogen ausschüttet.

Allerdings gelten alle diese Überlegungen nur dann, wenn wir annehmen dürfen, daß auch intra vitam eine solche Durchtränkung der ganzen Marksubstanz mit Adrenalin vor sich geht. Bis jetzt haben unsere Versuche, möglichst früh nach dem Tode das Material zu fixieren, immer wieder zu dem gleichen Ergebnis geführt. Also darf man wohl annehmen, daß diese Adrenalindurchtränkung tatsächlich ein vitaler Vorgang ist. Das würde auch seine Gültigkeit behalten, selbst wenn sich herausstellen sollte, daß in der kurzen Zeit zwischen Tötung des Tieres und Fixierung der Nebenniere eine gewisse Diffusion der Adrenalinsubstanz das Bild der Durchtränkung zu steigern vermag[1]).

---

1) Ich darf nun nicht verschweigen, daß mit der Chrom- und Silberreaktion die Verhältnisse nicht so eindeutig sind, besonders nicht, wenn man menschliches Material untersucht. Hier läßt sich der Übertritt der Adrenalinsubstanz in das Blut nicht so deutlich nachweisen, was aber wohl an den besonderen Schwierigkeiten der Fixierung usw. liegt. Doch ist es bemerkenswert, daß auch mit der Silbermethode ein besonderes Verhältnis des Kapillarsystems an der Grenze von Rinde und Mark aufgedeckt werden kann, insofern hier der Inhalt der Kapillaren nicht selten die Adrenalinreaktion gibt. Also findet hier die Mischung von Rinden- und Markblut statt. Ein gelegentliches Vorkommen der Adrenalinsubstanz in den mehr peripheren Kapillaren der Rindensubstanz ist wohl nur auf postmortale Vorgänge oder auf eine unwillkürliche Quetschung der Nebenniere bei der Herausnahme (Tammann) zurückzuführen, bedeutet jedenfalls keinen Beweis für die Abfuhr der Adrenalinsubstanz durch das Kapillarsystem der Rinde; aber es gibt Autoren, welche annehmen, daß ein stärkerer Übertritt des Adrenalins in das Kapillarsystem der Nebennierenriude und vor allem auch in die aus der Rinde abführenden Venensysteme vorkommt. Diese Adrenalinabfuhr durch die sogenannten Kapselvenen müßte, wenn sie sicher nachgewiesen wird, bei allen Experimenten über die Nebenniere berücksichtigt werden. Besonders wichtig wäre der Abfluß des Adrenalins durch einen Teil der Kapselvenen in das Pfortadersystem. Auf diesem Wege könnte das Adrenalin direkt auf den Zuckerstoffwechsel der Leber einwirken (Kutschera-Aichbergen), ohne daß gleichzeitig eine Adrenalinabgabe in den großen Kreislauf stattfinden müßte, der Blut-

Infarct lung.
Stauungs lung infarct so fort.
nicht in normale lung.

Krebs von prostate Mannes.
Knochen mark ++. Nil in lung!

Thyroid hyperplasia in Alte.
Knochen mark " " -

Während wir bei der Marksubstanz von einer relativ guten Einsicht in die Funktion derselben, soweit es sich um die Bildung des Adrenalins handelt, auch vom morphologischen Standpunkt aus sprechen können, ist das nun ganz anders bei der Rinde. Welche Funktion hat die Rinde?

Hierbei wird man wieder zwei Unterfragen zu stellen haben. Nämlich welche Funktion hat die Nebenniere beim Neugeborenen, was bedeutet hier der merkwürdige Einschmelzungsprozeß, und zweitens, welche Funktion hat die Nebennierenrinde des Erwachsenen? Ich glaube, daß wir zu einer größeren Klarheit kommen, wenn wir zunächst die letzte Frage zu beantworten suchen. Dabei wird sich zeigen, daß diese auf das engste zusammenhängt mit der Frage der physiologischen und pathologischen Fettspeicherung, von der wir ja an anderer Stelle gesprochen haben. Während man früher nur die Marksubstanz der Nebenniere als ein lebenswichtiges Organ ansah, haben wir besonders durch die Untersuchungen von Landau mehr und mehr eingesehen, daß auch die Rindensubstanz von größter Bedeutung für den Organismus ist. Um es kurz zu sagen, stellt sie das wesentlichste Regulationsorgan für den Cholesterinfettstoffwechsel dar. Ich habe ja schon hervorgehoben, daß die Nebennierenrinde des Erwachsenen außerordentlich reich an Cholesterinestern, aber auch an sonstigen Lipoiden und auch an freiem Cholesterin ist. Da ich oben gezeigt habe, daß wir beim menschlichen Organismus im wesentlichen nur Fettspeicherungsprozesse kennen und keine transformative Verfettung, so müßte man auch für die Nebennierenrinde annehmen, daß es sich hier um besondere Lipoidspeicherungsvorgänge handelt. Die Frage ist nur die, ob etwa diese Lipoide, besonders die Cholesterinester, welche die Hauptmasse der Fette der Nebennierenrinde bilden, erst in der Nebenniere gebildet werden, oder ob die Nebennierenrinde mehr ein Speicherungs- und Regulationsorgan dieser Lipoide darstellt. Bekanntlich haben Chauffard und Grigaut die Anschauung vertreten, daß in der Nebennierenrinde das Cholesterin sozusagen erst gebildet und auch verestert wird. Das in der Nebennierenrinde gebildete Cholesterin und seine Cholesterinester werden dann, je nach Bedarf, von der Nebennierenrinde in das Blut sezerniert.

druck also unverändert bliebe. Es gäbe also zweierlei Arten von humoraler Beeinflussung des Organismus durch das Adrenalin. Einmal eine Tonussteigerung im arteriellen System durch die Abgabe von Adrenalin durch die Markvenen und das andere Mal eine Beeinflussung des Zuckerstoffwechsels in der Leber durch Adrenalinabgabe in die Kapselvenen. Ob dabei das Adrenalin dauernd oder nur periodisch abfließt, ob es überhaupt bis in die Cava inferior gelangt, das alles sind Fragen, die der Morphologe nicht entscheiden kann, auf die ich hier angesichts der großen Kontroverse im Lager der Physiologen und Pharmakologen nicht eingehe.

Demgegenüber hat Landau sich dahin geäußert, daß die Nebennierenrinde im wesentlichen ein Speicherungsorgan der im Blut vorgebildeten Cholesterine und Cholesterinester ist, aus welchem das Blut dann wieder, je nach Bedarf, die nötigen Lipoidmassen entnimmt. Beide Parteien haben ihre Auffassung durch Experimente zu stützen versucht. Grigaut konnte feststellen, daß nach einseitiger Nebennierenexstirpation der Gesamtcholesteringehalt des Blutes allmählich ansteigt und führte das auf eine kompensatorische Hypertrophie und Sekretion der anderen Nebenniere zurück. Die Nachuntersuchungen von Dr. Marcus Rothschild aus Newyork haben in der Tat ergeben, daß das Blutcholesterin sehr bald nach Herausnahme der einen Nebenniere eine Zunahme erfährt, dann absinkt und allmählich wieder ansteigt, um mit dem 12. Tage nach der Operation das Maximum zu erreichen. Dann sinkt der Cholesteringehalt bis zum 17. Tage auf ein Minimum, um etwa nach 3 Wochen den Durchschnittswert wieder zu erreichen. Ganz ähnliche Schwankungen macht nun der Cholesteringehalt der Rinde der zurückgelassenen Nebenniere mit. Wenn auch diese Veränderungen den Veränderungen des Blutes etwas nachzufolgen schienen, so konnte doch kein sicherer Schluß aus diesen Versuchen gezogen werden. Erst die Exstirpation beider Nebennieren durch Rothschild unter Landaus Leitung ergab eindeutige Resultate. Es zeigte sich, daß auch hier, trotz der Entfernung beider Nebennieren, eine Hypercholesterinämie des Blutes einsetzt. Die Untersuchung mit der Windausschen Methode ergab, daß hier sowohl das freie Cholesterin wie die Cholesterinester vermehrt waren. Also mußte die Bildung des Cholesterins und die Veresterung desselben außerhalb der Nebennieren schon im Blute selbst vor sich gehen. Man gewinnt den Eindruck, als ob durch Exstirpation der Nebennieren, d. h. durch Entfernung des regulierenden Speicherungsorgans für die Cholesterinfette, der übrige Organismus die Fähigkeit verliert, seine Cholesterinfette zurückzuhalten. Er schüttet sie rücksichtslos in das Blut aus, von wo sie mit der Leber durch die Galle entfernt werden. Die Tiere sterben sozusagen an einem Cholesterinfluß der Galle. Bekanntlich enthält die Galle der Kaninchen normalerweise gar kein oder nur Spuren von Cholesterin. Wenn diese Auffassung von Landau richtig ist, so mußte sich durch künstliche Zufuhr von Cholesterin und Cholesterinester das Leben der Tiere ohne Nebennieren verlängern lassen, was auch in der Tat möglich war. Ebenso werden alle Umstände, welche einen größeren Cholesterinestergehalt des Körpers vor der Nebennierenexstirpation herbeigeführt haben oder welche nach der Nebennierenexstirpation den Cholesterinesterfluß recht schonend gestalten, so daß etwa vorhandene akzessorische Nebennierenrindenteile durch Hypertrophie die Funktion der ausgefallenen Nebenniere übernehmen können, den Tod

der Tiere hinauszögern oder verhindern müssen. Auch das trifft zu. Gravide Tiere mit hohem Cholesteringehalt des Körpers infolge der Gravidität überleben die Nebennierenexstirpation länger, warm gehaltene, mit reichlichem Fleisch und Milch, d. h. mit cholesterinreicher Nahrung gefütterte Ratten, bei denen akzessorische Nebennieren sehr häufig sind, können den Eingriff ganz überleben und sogar schwanger werden[1]. Alles das spricht für die Anschauung von Landau, daß es sich in der Nebennierenrinde im wesentlichen um ein Speicherungsorgan der Cholesterinfette handelt, wie etwa die Leber ein Speicherungsorgan für die Neutralfette darstellt. Diese Anschauung von Landau stützte sich weiter auf die bekannten Versuche, durch Fütterung von Cholesterin Veränderungen an der Nebenniere zu erzeugen. Ich nenne hier vor allem die Arbeiten von Wacker und Hueck, Chalatow, Anitschkow, Sternberg usw. Übereinstimmend kommen die Autoren zu dem Resultat, daß man durch eine cholesterinreiche Nahrung eine erhebliche Vermehrung des Cholesterin- und Cholesterinestergehalts der Nebennierenrinde erreichen kann. Dabei ergibt sich noch ein merkwürdiger Unterschied gegenüber der Schwangerschaft. Bei der Schwangerschaftsverfettung kommt es nicht nur zu einer Fettspeicherung der Glomerulosa, sondern auch zu einer echten Hypertrophie derselben. Bei der Verfettung durch Fettmast kommt es zwar auch zu einer Fettspeicherung der Glomerulosa, aber die eigentliche Hypertrophie bleibt aus. Daß man bei den verschiedenen Tieren verschiedene Resultate erzielt, will ich ausdrücklich hervorheben. Im großen und ganzen aber sprechen alle Versuche eindeutig zugunsten der Theorie von der Nebennierenrinde als Speicherungsorgan der Lipoide. Bemerkenswert ist auch die Tatsache, daß die fetalen Nebennieren am Ende der Schwangerschaft besonders stark an Gewicht zunehmen, während gleichzeitig eine Myelinisation der Nerven beginnt. (Cazzaniga.)

Nach Chauffard haben die Nebennieren der Neugeborenen einen Cholesteringehalt von 15 Gramm pro Kilo, Leber und Nieren nur einen solchen von 2,5 Gramm pro Kilo.

Ob damit freilich die ganze Bedeutung der Nebennierenrinde erschöpft ist, ist mehr als fraglich. Wenn die Nebennierenrinde nur ein Speicherungsorgan für die Lipoide wäre, die je nach Bedarf an das Blut abgegeben werden, so könnte man die eigentümlichen räumlich nahen Beziehungen der Nebennierenrinde zur Marksubstanz nicht verstehen. Auch die innige Verkettung des Arterien-

1) Die Frage, warum bestimmte Tiere den Eingriff länger überleben als andere, ist noch immer nicht erschöpfend beantwortet (s. Stewart, S. N., Physiolog. Review, Vol. IV, 2, 1924). Meiner Meinung nach muß der gesamte Stoffwechsel eines Tieres in Betracht gezogen werden, ehe man etwas über den Einfluß der Nebennierenexstirpation auf die betreffende Tierart aussagen kann.

systems der Rinde mit dem Arteriensystem der Marksubstanz und der gemeinsame Abfluß des beiderseitigen Blutes in die Markvene sprechen für irgendein Zusammenwirken von Nebennierenrinde und Marksubstanz. Man hat daran gedacht, daß die Nebennierenrinde eine Vorstufe des Adrenalins bildet, aus welchem dann erst in der Marksubstanz das Adrenalin gebildet wird (Bauer). Daran ist aber schon aus chemischen Gründen nicht zu denken. Auch spricht die Tatsache, daß anscheinend das Blut der Rinde gar nicht die eigentliche Marksubstanz durchfließt, sondern nach Mischung mit dem Arterienblut der Marksubstanz innerhalb der Reticularis direkt in das Venensystem abfließt, mehr für ein Zusammenwirken mit dem Adrenalin im Blute selbst. Landau selbst hat die etwas eigenartige Hypothese aufgestellt, daß die Lipoide der Rinde irgendeine Bedeutung für die sympathischen Nervengeflechte der Marksubstanz haben, ähnlich wie die Lipoide der Markscheiden für die nervösen Elemente des Zentralnervensystems. Man kann aber wohl, wie ich ausgeführt habe, eine Beziehung des Adreanalis zu den nervösen Elementen, aber keine Beziehung der Rindenlipoide zu ihnen feststellen.

Deswegen scheint mir diese Theorie nicht genügend gestützt. Endlich hat man daran gedacht, daß die Nebennierenrinde infolge ihres starken Lipoidgehalts in loco eine entgiftende Wirkung auf das Blut ausübe, so daß dadurch die Marksubstanz vor etwaigen Giftwirkungen geschützt bliebe; aber auch diese Annahme scheint mir hinfällig zu sein, da ja die Marksubstanz nicht nur von dem Blut der Rinde, sondern auch durch eigene Arterien mit Blut versorgt wird und so auf jeden Fall der Vergiftungsgefahr ausgesetzt sein müßte. Wir müssen offen gestehen, daß wir vom morphologischen Standpunkt aus noch keinen rechten Einblick in die Zusammenarbeit von Rinde und Mark gewinnen können. Ich glaube aber aus histologischen Befunden annehmen zu müssen, daß die Vereinigung von Rindensubstanzblut mit Marksubstanzblut im Gebiet der Reticularis erfolgt und daß von hier aus beide Substanzen gemeinsam in die abführenden Venen gelangen. Ob aber diese innige Verschmelzung von Mark und Rinde überhaupt etwas chemisch oder pharmakologisch Notwendiges ist, oder ob dieser Zusammenbau aus ganz anderen Gründen erfolgt ist, sozusagen aus Sparsamkeitsgründen, um eben zwei für das Blut ungemein wichtige Substanzen, nämlich das Adrenalin einerseits, die Lipoide oder ihre Abbauprodukte andererseits in nahezu gleichmäßiger Konzentration durch den Ansaugungsakt der Vena cava inferior in das Blut übertreten zu lassen, das ist noch eine ungelöste Frage. Wir werden darauf später noch kurz zurückkommen.

Außer dem Nebennierenmark und der Nebennierenrinde wäre dann noch der reticuloendotheliale Apparat des Nebennierenkapillarsystems zu erwähnen. Daß er ähnliche Funktionen ausübt,

wie in der Milz, Leber usw. scheint nach dem morphologischen Bilde sicher zu sein. Man müßte dann erst recht die Nebenniere, jedenfalls die Rinde als ein Speicherungs- und Verdauungsorgan bezeichnen. Jedoch fehlen hier noch alle eingehenderen Untersuchungen[1]).

Wir wenden uns nun der Frage nach der Bedeutung der Nebennierenrinde des Neugeborenen zu. Was hat der eigentümliche Einschmelzungsprozeß der Nebennierenrinde nach der Geburt für einen Sinn? Welche Funktion erfüllt er? Zunächst muß einmal festgestellt werden, daß diese Einschmelzungsprozesse anscheinend nur beim Menschen vorkommen; aber nicht bei den gewöhnlichen Affenarten. Die höher stehenden Affen sind noch nicht genau genug, jedenfalls nicht erschöpfend genug untersucht[2]). Wenn wir an der Auffassung festhalten, daß die Nebennierenrinde ein Speicherungsorgan für Lipoide ist und wenn wir sehen, daß diese lipoidhaltigen Gewebsbestandteile in großartigem Umfange eingeschmolzen werden, so bekommt man unwillkürlich den Eindruck, daß der menschliche Organismus aus irgendwelchen Gründen dieser Nebennierensubstanz während der ersten Wochen des Lebens in besonderem Maße bedarf. Am nächsten liegt es natürlich, an eine Beziehung zu den Wachstumsvorgängen des Gehirns zu denken. Aber vorläufig hat sich derartiges in keiner Weise belegen lassen. Nur eine Tatsache ist sehr auffallend. Unter ganz bestimmten Umständen bleibt der physiologische Einschmelzungsprozeß der Nebennierenrinde aus. Das geschieht bei der sogenannten Hemi- oder Anencephalie, d. h. bei denjenigen Mißbildungen, wo der größte Teil des Gehirns, und zwar des Vorderhirns, nicht angelegt wird oder wieder zurückgebildet ist. In solchen Fällen findet man bekanntlich ungewöhnlich kleine Nebennieren, oder gar ein sogenanntes Fehlen derselben, was aber nicht sicher bewiesen ist. Man glaubte früher diese Kleinheit der Nebennieren auf ein Fehlen der Marksubstanz, die ja eine Art nervöser Anlage war, zurückführen zu müssen. Man glaubte, daß hier multiple Defektbildungen in der Nervenanlage vorlagen. Die mikroskopische Untersuchung zeigt aber, daß diese Nebennieren ganz leidlich entwickelte Marksubstanz enthalten, daß es vorwiegend die Rinde ist, welche sich schlecht entwickelt zeigt. Aber auch sie ist bereits fertig gegliedert, wie wenn sie den Einschmelzungsprozeß schon in der Fetalzeit durchgemacht hätte.

---

1) R. Stephan (Münch. med. Wochenschr., Jahrg. 69, 1922, S. 339 bis 342) konnte bei Bestrahlung der Nebenniere keine Veränderung des Blutdrucks, wohl aber Veränderungen des Blutbildes erzielen. Da angeblich nur die Rinde zerstört, das Mark aber intakt war, so müßte man den Ausfall der Rinde für die Störung der Blutbildung verantwortlich machen. Die Nebennierenrinde produziert Hämolysine, die aber erst in der Milz wirksam werden sollen.

2) Für die weiße Ratte hat Jackson einen postnatalen Einschmelzungsprozeß beschrieben.

Es ist sozusagen die Nebenniere eines Erwachsenen im verkleinerten Maßstabe. Hier sehen wir also sehr auffällige Beziehungen zwischen Nebennierenrinde und Gehirnentwicklung. Es wird daher die Aufgabe zukünfigter Forschung sein, die Einschmelzungen der Neugeborenennebenniere zu den Wachstumsvorgängen im Gehirn, aber auch zu den Wachstumsvorgängen in den übrigen Organen in Beziehung zu setzen. Irgendeine Bedeutung muß eine so hochgradige Gewebseinschmelzung für den Organismus besitzen[1]). Damit wäre das, was über die Funktion der Neugeborenennebenniere zu sagen wäre, gesagt, und alles das, was wir überhaupt vom morphologischen Standpunkt aus über Rinde und Mark sagen können.

Wir wenden uns nun der Pathologie der Nebenniere zu, wobei ich wiederum den Schwerpunkt auf die Nebennierenrinde legen werde, weil sie uns als Regulationsorgan des Cholesterinstoffwechsels im Zusammenhang mit unserem Hauptthema am meisten interessiert. Ich muß aber doch gelegentlich auch auf Gesamterkrankungen der Nebenniere eingehen. Es wird am besten sein, wenn wir auch hier in der Pathologie die einzelnen Lebensalter voneinander trennen.

Was die Nebenniere des Neugeborenen anbetrifft, so wissen wir, daß sie von einem besonderen Ereignis schwer betroffen werden kann. Das ist die sogenannte Durchblutung, die Hämatombildung oder totale Infarzierung der gesamten Nebenniere. Wenn beide Nebennieren davon betroffen werden, so hat das natürlich den Tod des Individuums zur Folge. Wir wissen, daß auch in späteren Lebensaltern Blutungen und selbst Infarzierungen der Nebenniere auftreten können, aber gerade beim Neugeborenen sind sie relativ häufig und besonders hochgradig entwickelt. Wenn wir daran denken, daß gleich nach der Geburt, vielleicht schon in der Geburt, die sogenannte Neugeborenenhyperämie der Nebennierenrindensubstanz einsetzt, so werden wir begreifen, daß bei besonders ungünstigen Umständen, z. B. bei sehr lange dauernden und schweren Geburten oder bei unvorsichtig ausgeführten Wiederbelebungsversuchen, das ungemein zarte und hyperämische Gewebe der Nebennierenrinde einreißen und zu schweren Blutungen Veranlassung geben kann. Natürlich sind auch sekundäre Thrombosen der Nebennierenvene denkbar, die sich bis in die Vena renalis oder Vena cava fortsetzen können. Gewisse im späteren Alter erst gefundene Verödungsprozesse der Nebennieren- oder Nierenvene oder gar der Vena cava inferior mögen mit solchen pathologischen Vorgängen in der Neugeborenennebenniere etwas zu tun haben.

---

1) Sehr merkwürdig sind die Beobachtungen von Ceni, welcher nach Exstirpation von Teilen der Großhirnhemisphären eine mit der Größe des Defekts zunehmende Hypertrophie der Nebenniere und zwar beider Schiohten, Mark und Rinde, beobachtet haben will. Dabei Atrophie der Hoden, Wucherung der interstitiellen Zellen.

Nach Wiederbildung der Nebennierenrinde mit Ende des 2. Lebensjahres erfolgt eine gewisse Ruhezeit für die Nebenniere, welche nur gelegentlich durch pathologische Einflüsse gestört wird. Es sind gewisse Kinderkrankheiten, besonders Diphtherie und Scharlach, bei welchen die Nebennieren in Mitleidenschaft gezogen werden. Wir wissen, vor allem durch die Untersuchungen von Thomas, daß dabei die Marksubstanz der Nebenniere keine schweren Veränderungen erleidet[1]). So ist die Chromierbarkeit auch in schweren Fällen von Diphtherie oft auffallend gut erhalten, in Fällen von Scharlach und Sepsis dagegen stärker herabgesetzt. Die Markzellen selbst zeigen gelegentlich hyalintropfige Einschlüsse; das ist aber alles, was zu finden ist. Umgekehrt erweist sich die Nebennierenrinde als viel empfindlicher. Bei den verschiedenen Infektionskrankheiten, besonders bei Diphtherie, kommt es zur deutlichen Vakuolenbildung in dem Protoplasma. Diese Vakuolenbildung geht mit einem Verlust der Lipoidsubstanz einher, auf die wir noch bei der Nebenniere der Erwachsenen zu sprechen kommen werden. Man kann diese Veränderungen auch künstlich durch Diphtherietoxin an der Nebennierenrinde erzeugen. Beim Scharlach, besonders bei den septischen Formen, findet sich außerdem ein ausgesprochenes Oedem der Nebennierenrinde, welches sich besonders in dem äußeren Drittel der Fasciculata bemerkbar machen kann. Hier treten die kompakten Zellstränge der Fasciculata durch ein sich zwischen ihnen ansammelndes Exsudat mehr oder weniger auseinander und bilden förmlich drüsenartige Gebilde, in deren anscheinendem Lumen die ödematöse Flüssigkeit liegt. Deuten diese Vorgänge schon darauf hin, daß die Nebennierenrinde ein viel empfindlicheres Reagens auf allerhand infektiös-toxische Prozesse ist, so läßt sich das erst recht an der Nebenniere des Erwachsenen zeigen. Das große Material an septischen Infektionen, welches der Weltkrieg uns lieferte, hat Gelegenheit gegeben, die Beziehungen der Nebennierenrinde zu diesen Infektionen noch genauer zu studieren. Besonders Dietrich hat darauf aufmerksam gemacht, daß, ähnlich wie im Kindesalter, nur noch viel ausgesprochener, jede länger dauernde septische Infektion von einem Oedem der Nebennierenrinde gefolgt wird. Neben dem Oedem spielen Veränderungen an den lipoiden Substanzen eine sehr wichtige Rolle; besonders betroffen sind hiervon die äußeren Schichten der Fasciculata und auch die Glomerulosa, weniger die Reticularis. Je schwerer der septische Prozeß ist, um so diffuser sind die Veränderungen. Diese bestehen hauptsächlich darin, daß die lipoiden Einlagerungen mehr und mehr verschwinden. Dieser

1) M. Shinbo, welcher die Befunde von Thomas für die Nebennierenrinde bei Dysenterie, Ekiri usw. bestätigt, glaubte allerdings auch Markschädigungen gefunden zu haben. Seine Beobachtungen gelten allerdings wohl mehr für Erwachsene. (Jap. Patholog. Gesellsch. 1918, S. 199.)

Schwund betrifft zunächst die feintropfigen Einlagerungen, während sich die mittel- und großtropfigen Lipoide noch länger erhalten. Sie verkleinern sich aber zusehends, so daß man an Stelle der gemischttropfigen Verfettung später nur noch eine feintropfige Verfettung vorfindet. Man hat auch hier von einer fettigen Degeneration der Rindenzellen der Nebenniere gesprochen; aber auch hier handelt es sich nur um Infiltrationsfett, welches unter dem Einfluß der Sepsis einen Abbau erfährt. Dieser Abbau kann so weit gehen, daß man von einem völligen Schwund des Rindenlipoids der Nebenniere sprechen könnte. Dieser Lipoidschwund ist nun von Vakuolisierungsprozessen der Zellen, die bis zur Nekrose und zum völligen Untergang der Zellen führen können, gefolgt. Dabei kann es auch zu reaktiven Wucherungen an dem Gefäßbindegewebe der Nebennierenrinde kommen; doch spielen bei den septisch-toxischen Prozessen emigrative Reaktionen, Blutungen und Leukozytenauswanderungen keine große Rolle. Etwas anderes ist es bei den septisch-metastatischen Prozessen, wo es zu einer Absiedelung von Mikroorganismen in den Kapillaren der Nebennierenrinde kommt. Hier kann es zu größeren Nekrosen, Blutungen, leukozytären Emigrationen und richtigen Abszeßbildungen kommen.

Diese Veränderungen der Nebennierenrinde finden sich bei allen möglichen Infektionen, besonders aber bei den sogenannten septischen, d. h. den Streptokokkeninfektionen. Auch für die Infektion mit dem Gasödemerreger wird ein solcher Lipoidschwund berichtet. (Dietrich, Goormaghtigh). Ich habe das in diesem Umfange nicht beobachten können. Dagegen ist der hochgradige Lipoidschwund bei peritonitischen Infektionen außerordentlich charakteristisch. Auch experimentell hat Deucher zeigen können, daß die akute Peritonitis viel schneller und in viel größerem Maßstabe zu einem Lipoidschwund der Nebennierenrinde führt, als die hämatogene septische Intoxikation. Hier mögen direkte Einwirkungen der Toxine von der Bauchhöhle auf die Nebennierenrinde eine gewisse Rolle spielen. Wie weit gerade die schweren Veränderungen der Nebennierenrinde mit dem Tod des Individuums in Verbindung zu bringen sind, ist eine Frage für sich. Während man früher nur das Nebennierenmark als lebenswichtig anzusehen gewohnt war und in dem Verlust des Adrenalins bei Zerstörung der Nebenniere die eigentliche Todesursache sah, neigt man heute zu dem Fehler der Übertreibung nach der anderen Richtung, indem man der Nebennierenrinde allein die lebenswichtige Funktion zuschreibt und in ihrer Schädigung die Todesursache erblickt. Haben doch Lacassagne und Samssonow das Nebennierenmark durch intensive Bestrahlung mit Radium vollständig zerstören können, während die Rinde erhalten geblieben sein soll. Unter solchen Bedingungen konnten sie angeblich keine Störung in der Lebensfunktion der Tiere feststellen. Auch die wichtigen Untersuchungen von David Marine

und seinen Mitarbeitern über die Beziehungen der Nebenniere zur Wärmebildung im Organismus mit oder ohne Hilfe der Schilddrüse zeigen, daß der Nebennierenrinde, wenigstens nach dieser Richtung hin, eine größere Bedeutung zukommt, als dem Nebennierenmark[1]). Er konnte die Nebennierenrinde durch kürzere oder längere Gefrierung der Nebenniere mehr oder weniger ausschalten. Durch histologische Untersuchungen wurde festgestellt, daß dabei nur die Nebennierenrinde, aber nicht die Marksubstanz geschädigt wird. Solche Tiere, bei denen die Rinde weitgehend geschädigt war, während die Marksubstanz sich noch als gut erhalten zeigte, wiesen nun eine letale Störung der Wärmeproduktion auf. Marine und seine Mitarbeiter schließen mit einem gewissen Recht aus diesen Versuchen, daß die Nebennierenrinde der wichtigste und lebenserhaltende Bestandteil des Suprarenalorgans ist. Allerdings muß man berücksichtigen, daß bei diesen Versuchen auch die Nerven der Nebenniere gefroren sind und geschädigt werden. Sollte das Adrenalin wirklich auf dem Wege der Nerven abgeführt werden und nicht auf dem Blutwege, so würden diese genannten Versuche nicht entscheidend sein. Aber ich habe schon oben hervorgehoben, daß die morphologischen Untersuchungen für eine Abführung des Adrenalins in erster Linie durch die Blutbahn sprechen. Houssay u. Lewis entfernten eine Nebenniere und zerstörten das Mark der anderen. Die Tiere blieben am Leben. Deshalb erblicken sie in der Rinde das lebenswichtige Organ. Ähnlich Stewart wegen der starken Schwankungen der Rinde bei allen möglichen Krankheiten. Das beweist aber nichts gegen die Bedeutung des Marks. Dagegen spricht der von Stewart hervorgehobene Umstand, daß Hunde, die keine akzessorischen Nebennierenrinden haben, nach Exstirpation der Nebennieren sterben, Ratten meistens nicht, für die große Bedeutung der Rinde.

Natürlich wird man sich die Frage vorlegen, worin nun gerade die Funktion der Nebennierenrinde bei den septischen Prozessen besteht. Es muß hier daran erinnert werden, daß man auch bei einfachen Vergiftungen, z. B. mit Saponin, einen hochgradigen Schwund der Lipoidsubstanzen der Nebenniere erzeugen kann. Es liegt der Gedanke sehr nahe, daß die Ausschüttung der Lipoide aus der Nebennierenrinde einen Entgiftungsprozeß bedeutet, in dem die Cholesterine bzw. Cholesterinester in irgendeiner Form zur Absättigung oder Unwirksammachung der Gifte, auch der bakteriellen Toxine beitragen (Leupold u. Bogendörfer). Da dieser Vorgang morphologisch nicht genauer

1) Auch Y. Tokumitsu glaubt aus seinen Exstirpationsversuchen schließen zu müssen, daß die Nebennierenrinde und nicht die Marksubstanz das lebenswichtige Organ ist. (Jap. Patholog. Gesellsch. 1920, S. 94.) S. a. die soeben erschienene Arbeit von Bornstein und Gremels, Virchows Arch. Bd. 254, Heft 2, 1925.

zu verfolgen ist, will ich hier auch nicht weiter auf ihn eingehen, nur muß ich hervorheben, daß diese Lipoidverarmung der Nebennierenrinde nicht nur bei exogener, sondern auch bei endogener Giftbildung aufzutreten pflegt. Als besonders charakteristisch ist sie bei dem Verbrennungstod beschrieben worden; jedoch gilt das nur für die etwas langsamer verlaufenden Fälle. Hier kommt es zu einer deutlichen Cholesterinesterverarmung des Blutes und zu einem Lipoidschwund der Nebennierenrinde.

Je mehr man dazu neigt, den subakuten Verbrennungstod als Folge einer endogenen Toxikose aufzufassen, um so näher liegt es, den Lipoidschwund der Nebennierenrinde mit Giftbindungsvorgängen in Beziehung zu bringen; doch bedürfen diese Fragen noch einer besonderen Untersuchung, insbesondere die Frage, wie weit in solchen Fällen von subakutem Verbrennungstod der Tod selbst auf die Verarmung der Nebennierenrinde an Lipoiden zurückzuführen ist.

Neben den infektiös-toxischen Prozessen spielen nun vor allem die Stoffwechselstörungen eine außerordentlich wichtige Rolle in der Pathologie der Nebennierenrinde. Gerade hier tritt die Bedeutung der Nebennierenrinde als Speicherungs- oder Regulationsorgan für den gesamten Lipoidstoffwechsel besonders deutlich hervor. Daher ist es auch verständlich, daß so schwer exakte Gewichte der Nebennieren ganz gesunder Personen zu erhalten sind. Das Gewicht der Nebenniere soll in besonderem Verhältnis zur Körperlänge stehen (Schief). Materna fand in der Nachkriegszeit für beide Nebennieren zusammen kaum 10 Gramm. Wir haben bei den Gewichtsschwankungen einmal Verminderung der Lipoide, das andere Mal Vermehrung derselben zu unterscheiden. Solche Lipoidverminderung finden wir z. B. bei akuten körperlichen Überanstrengungen, bei perniziöser Anämie, sowie bei manchen Diabetesformen (Laignel-Lavastine). Wie weit bei der perniziösen Anämie toxische Einwirkungen, die der Anämie selbst zugrunde liegen können, auch für den Lipoidschwund der Nebennierenrinde verantwortlich gemacht werden müssen, ist vorläufig nicht zu sagen. Bei den verschiedenen Diabetesformen schwankt bekanntlich der Lipoidgehalt des Blutes in so weiten Massen, auch sind die Komplikationen der einzelnen Diabetesfälle so verschieden, daß es begreiflich erscheint, warum der Lipoidgehalt der Nebennierenrinde in manchen Diabetesfällen vermindert, in anderen, umgekehrt, vermehrt erscheint.

Jedenfalls spielen die Vermehrungen der Lipoide in der Nebennierenrinde vom morphologischen Standpunkt aus betrachtet eine viel größere Rolle bei den Stoffwechselstörungen als die Verminderungen. Wir haben oben bereits darauf hingewiesen, daß man durch künstliche Cholesterinzufuhr den Cholesterinestergehalt der Nebennierenrinde steigern kann. Diese Lipoidablagerung erfolgt zunächst in der Fasci-

culata. Erst bei andauernder Zufuhr auch in der Glomerulosa. Umgekehrt findet bei Aussetzen der Cholesterinfütterung zunächst eine Abnahme der Lipoide in der Reticularis statt, während die Fettspeicherung in der Glomerulosa noch längere Zeit zu bestehen pflegt. Man kann also aus dem Nachweis einer lipoidreichen Glomerulosa bei relativ lipoidarmer Fasciculata den ziemlich sicheren Schluß ziehen, daß eine besondere Lipoidspeicherungsperiode der jetzt wieder einsetzenden Lipoidverarmungsperiode vorausgegangen sein muß. Ganz ähnliche Verhältnisse gelten für die Schwangerschaft, welche nur durch die gleichzeitige Hypertrophie der Glomerulosa von der eigentlichen Mästungsverfettung zu unterscheiden ist. Man hat es also mehr oder weniger in der Hand, die einzelnen Schichten der Nebennierenrinde durch Mästungs- und Hungerperioden mit Lipoid anzufüllen und von Lipoid zu entlasten.

Sehr eigenartig liegen die Verhältnisse beim chronischen Hungerzustand. Hier sollte man einen völligen Schwund der Lipoide in der Nebennierenrinde erwarten. Die Untersuchungen von Landau und seinen Schülern haben gezeigt, daß bei langdauerndem Hungerzustand, so auch bei der Atrophie der Säuglinge, statt der zu erwartenden Verminderung eine Vermehrung der Lipoide in der Nebennierenrinde erfolgt. Diese Angaben fanden in Beobachtungen von Elliot, Stewart, Jackson, Mc Carrison ihre Bestätigung. Wir müssen wohl annehmen, daß es sich hier, ähnlich wie bei der Neutralfettspeicherung in der Leber bei Phthisikern, Krebskranken u. dgl., um eine Art Retentionsverfettung handelt. Während auf der einen Seite unter dem Einfluß des Hungerns ein Gewebszerfall stattfindet, welcher auch Cholesterin und Cholesterinester freimacht, und somit die verfügbare Menge an diesen Substanzen erhöht, wird auf der anderen Seite die in der Nebennierenrinde zur Speicherung gelangende Lipoidsubstanz nicht mehr genügend für den Stoffwechsel und den Abbau neuen Gewebes verbraucht. Wenn diese Auffassung zutrifft, so ist es verständlich, daß gerade auch bei der Phthise und anderen zehrenden Krankheiten eine solche Inanitions- oder Retentionsverfettung der Nebennierenrinde beobachtet wird. Ob diese Verfettung der Nebennierenrinde bei Phthisikern mit der Leberverfettung parallel geht, bedürfte noch eingehender histologischer und chemischer Untersuchungen.

Allerdings besteht zwischen der Hungerverfettung und der Verfettung bei der Phthise insofern ein Unterschied, als bei ersterer im wesentlichen die Cholesterine in der Nebennierenrinde vermehrt zu sein pflegen, nicht aber die Cholesterinester, während bei der phthisischen Verfettung sowohl die freien Cholesterine wie die Cholesterinester, und zwar ungefähr in gewöhnlichem Verhältnis vermehrt sind. Dies ist ein bemerkenswerter Unterschied, der auch sonst

zu berücksichtigen ist. So haben die neueren morphologischen und chemischen Untersuchungen über die Nebennierenveränderungen bei den Avitaminosen gezeigt, daß gerade beim Skorbut eine deutliche Lipoidspeicherung in bestimmten Schichten der Nebennierenrinde stattfindet. Die chemische Untersuchung hat ergeben, daß es sich hier, ganz ähnlich wie beim Hungerzustand, im wesentlichen um eine Zunahme der gewöhnlichen Neutralfette und Lipoide im engeren Sinne, aber nicht der Cholesterinester handelt. In dieser Beziehung ist der Skorbut als eine Art Hungerzustand zu bezeichnen, doch muß darauf hingewiesen werden, daß zwischen Hungerzustand und Skorbut in bezug auf die Art der Lipoidspeicherung der Nebennierenrinde doch noch genügend Verschiedenheiten bestehen [Y. Morikawa (Jap. Path. Ges., 1920, S. 87)] [1]). In die Gruppe der Inanitionsverfettungen im weiteren Sinne gehören, bis zu einem gewissen Grade, die Lipoidverfettungen der Nebennierenrinde bei Krebskranken. Allerdings spielen hier schon andere Momente hinein, insofern, ähnlich wie bei der Phthise, durch die Involutionsverfettung der krebsigen Geschwülste oder regressiven Verfettungen, wie wir sie genannt haben, eine besonders lebhafte Lipoidbildung, und zwar gerade auch von Cholesterinestern vor sich gehen kann. Bei dem späteren Zerfall der krebsigen Massen werden diese Lipoide in erhöhtem Maße an das Blut abgegeben und können nun in der Nebennierenrinde zur Speicherung gelangen. Man kann also hier von einer Überproduktion der Lipoide durch die Krebsgeschwülste sprechen.

Ein besonderes Kapitel bilden die Befunde der Nebennierenrinde bei Geisteskrankheiten. Nach Varilesco soll die glomeruläre Zone bei manischer Depression und Hydrocephalus stärker gefüllt sein. Weniger Lipoide finden sich bei Epilepsie, Pellagra, Dementia praecox, viel bei Paralyse. Gesamtvergrößerung der Rinde wurde bei Dementia praecox, Epilepsie, allgemeiner Paralyse gefunden. Alle diese Angaben sind nur dann beweisbar, wenn der Gesamternährungszustand der Geisteskranken, der ja so überraschende Schwankungen aufweisen kann, mit in Rechnung gestellt wird.

Diese Art von Lipoidspeicherungen leitet schon über zu jenen

---

1) Peiper fand bei experimentellem Skorbut Lipoidverarmung der Rinde. Anscheinend spielt auch hier der Zeitfaktor eine Rolle. Auch bei der Kakke finden sich Veränderungen der Nebennierenrinde, die zum Teil als Hungerzustand, zum Teil als spezifisch anzusehen sind. So fand M. Shinbo Hypertrophie der Nebennierenrinde (Jap. Patholog. Gesellsch. 1918, S. 199.) T. Ogata und seine Mitarbeiter fanden dagegen Hypertrophie der Marksubstanz. Über den erhöhten Adrenalingehalt der Marksubstanz bei Kakke berichtet Ohno (Jap. Patholog. Gesellsch. 1918, S. 15). Bei der experimentellen Reiskrankheit der Tauben dagegen fanden Ogata und Mitarbeiter Hypertrophie der Rinde. (Jap. Patholog. Gesellsch. 1923, S. 167). Murata sah bei künstlichem Beri-Beri (Reiskrankheit) der Kaninchen wiederum Hypertrophie der Rinde (Hungerzustand?).

Fällen erhöhten Lipoidgehalts der Nebennierenrinde, welche sich bei gewöhnlichen Stoffwechselstörungen ohne Inanitionszustände finden. Dazu gehört vor allem die Lipoidspeicherung der Nebennierenrinde bei der Atherosklerose der Gefäße. Im großen und ganzen läßt sich ein gewisser Parallelismus zwischen der atheromatösen Fettinfiltration der Gefäßintima und der Fettinfiltration der Nebennierenrinde feststellen. Wie wir noch bei der Atherosklerose hören werden, beruhen die Intimaverfettungen auf einer abnormen Ablagerung von Cholesterinestern. Es ist daher begreiflich, daß sowohl für die Atheromatose wie für die Fettspeicherung der Nebennierenrinde eine gemeinsame Ursache gesucht werden muß. Diese glauben wir in einer Überladung des Blutes bzw. der Körpersäfte mit Cholesterinestern annehmen zu dürfen. Jedenfalls zeigt das Experiment, daß man durch Cholesterinfütterung nicht nur eine hochgradige Verfettung der Nebennierenrinde, sondern auch eine ganz typische Atheromatose der Aorta erzeugen kann. Freilich hängt die Leichtigkeit, mit welcher solche Verfettungen an der Nebennierenrinde, am Gefäßsystem und schließlich auch an anderen Organen, besonders dem retikuloendothelialen System eintreten, nicht nur von der Menge des zugeführten Cholesterins, sondern auch von dem Lösungsmittel ab, in welchem dasselbe dem Körper zugeführt wird. Dabei spielen die verschiedenen Öle eine entscheidende Rolle. Wir dürfen wohl annehmen, daß, je nach der Art des Öles, der Emulgierungs- und Veresterungsprozeß der Cholesterine im Darmrohr und jenseits der Darmwand, in der Lymphe und im Blute bald schneller, bald langsamer vor sich geht. Von der Feinheit der dispersen Phase der Cholesterin- oder Cholesterinesteremulsion wird aber nicht nur die Resorbierbarkeit, sondern auch die Speicherungsmöglichkeit in den verschiedenen Organen abhängen.

Da bei der Entstehung des atherosklerotischen Prozesses der Gefäße das mechanische Moment der Gefäßüberanstrengung zweifellos eine Rolle spielt, so hat man natürlich auch dem Blutdruck bei der Entstehung der Atherosklerose Aufmerksamkeit zu schenken. Da dieser nun aber wieder von dem Adrenalingehalt des Blutes beeinflußt wird, so hat man die Nebenniere als Ganzes zur Atherosklerose in Verbindung zu setzen versucht. Insbesondere glaubten Wiesel und Schur eine Hypertrophie des Nebennierenmarkes als Ursache der Atherosklerose ansehen zu müssen. Nachuntersuchungen von A. Cohn, sowie anderer Autoren haben jedoch gezeigt, daß eine solche Hypertrophie der Marksubstanz der Nebenniere nicht die Regel ist, sondern daß die Größenverhältnisse individuell sehr schwankende sind. Auch die Annahme von Wiesel, daß bei der Atherosklerose eine Wucherung sympathischer Bildungszellen einsetzt, die zu einer Vermehrung des adrenalinspendenden Gewebes

führt, ist nicht bestätigt worden. Selbst, wenn zukünftige Untersuchungen eine solche Vermehrung der Marksubstanz der Nebennieren bei Atherosklerose wahrscheinlich machen sollten, so wäre damit noch nicht gesagt, daß diese Hypertrophie des Nebennierenmarks die Ursache der Atherosklerose ist. Vielmehr könnte es sich hier um einen sekundären, sozusagen kompensatorischen Vorgang handeln, insofern die mannigfachen Erweichungs- und Verhärtungsprozesse im Gefäßsystem eine vermehrte Adrenalinbildung zur Aufrechterhaltung der nötigen Spannungen erfordern könnten. So lange jedoch eine Hypertrophie der Marksubstanz nicht nachgewiesen ist, ist es müßig, über ihre Ursache zu diskutieren. Um so deutlicher hat sich dagegen eine Hypertrophie der Rinde nachweisen lassen. Daß aber auch diese keine ursächlichen Beziehungen zur Atherosklerose besitzt, sondern nur eine Begleiterscheinung der allgemeinen Lipoidvermehrung im Organismus darstellt, habe ich schon oben bemerkt.

Viel schwieriger liegen die Dinge bei einer weiteren Form von Lipoidspeicherungen der Nebennierenrinde, wie sie bei gewissen Schrumpfnieren, besonders bei der arteriosklerotischen Schrumpfniere gefunden wird. Es ist uns bekannt, daß bei der sekundären Schrumpfniere Lipoidspeicherungen, und zwar gerade Cholesterinesterspeicherungen in den Epithelien der Tubuli, sowie in den Zellen der Gerüstsubstanz etwas sehr Häufiges sind. Daß die Niere überhaupt ein Ausscheidungsorgan für Lipoide darstellt, unterliegt wohl keinem Zweifel. Besonders schön hat sich das bei der akuten gelben Leberatrophie zeigen lassen, wo unter dem Einfluß der reichlichen Ausscheidung von Lipoiden die Nierenrinde eine auffallende Speicherung an Neutralfetten, das Nierenmark eine Speicherung an Fettsäuren oder Seifen erfährt (Landau). Bei den Schrumpfnieren kommt es nun anscheinend zu einer stärkeren Ausscheidung und gleichzeitigen Speicherung von Cholesterinester. Wie MacNee zeigen konnte, und wie ich bestätigen kann, ist die Mehrzahl der sogenannten Cholesterinesternephrosen der Niere, d. h. die Fälle hochgradiger Cholesterinesterverfettung der Niere keine selbständige Erkrankung, wie Volhard annimmt, sondern so gut wie stets die Folge einer Glomerulonephritis. Wenn aber die Niere so deutliche Beziehungen zur Ausscheidung von Cholesterinestern aufweist, so ist es begreiflich, daß bei fortschreitender Schrumpfung der Cholesterinstoffwechsel des Organismus gewisse Störungen erleidet, die sich dann auch in einem vermehrten Cholesterinestergehalt der Nebennierenrinde nachweisen lassen. Allerdings sind die Akten über die engeren Beziehungen zwischen Nierenschrumpfung und Nebennierenverfettung noch nicht abgeschlossen, da die eigentlich zu erwartende Vermehrung des Cholesterin- oder Cholesterinestergehalts des Blutes bei den Schrumpfnieren nicht regelmäßig festzustellen war.

Eine letzte Gruppe von Fettspeicherung der Nebennierenrinde hängt mit der Schrumpfniere insofern zusammen, als hier wie dort Zirkulationsstörungen mitspielen. Das ist die Gruppe der Herzfehler. Gerade bei diesen kann man häufig besonders auffallend starke Lipoidspeicherungen der Nebennierenrinde beobachten. Ich glaube, daß hier die allgemeine Plethora mit Vermehrung des Gesamtcholesteringehaltes des Blutes eine fördernde Rolle bei der Verfettung der Nebennierenrinde spielt.

Endlich wären noch gewisse Fälle von Diabetes sowie von chronischem Ikterus hier zu nennen. Allerdings liegen auch hier wiederum Verschiedenheiten in der Art der gespeicherten Lipoide vor. Beim Diabetes handelt es sich um eine Cholesterinesterämie mit Ablagerung von Cholesterinestern in der Nebennierenrinde. Beim chronischen Ikterus besteht im wesentlichen eine Cholesterinämie, welche nur einen geringen Einfluß auf den Lipoidgehalt der Nebennierenrinde ausübt und im wesentlichen nur eine Vermehrung des Cholesterins bedingt.

Damit könnte ich die Erörterungen der Beziehungen der Nebennierenrinde zum allgemeinen Stoffwechsel abschließen. Sie zeigen sehr deutlich, wie eng die Nebennierenrinde mit dem Cholesterinstoffwechsel des Körpers verbunden ist. Es wäre interessant, nun auch noch eine dritte Gruppe von Veränderungen der Nebennierenrinde hier zu besprechen. Das sind die Beziehungen zu den übrigen Drüsen mit innerer Sekretion. Aber diese Beziehungen sind sehr komplizierter Art und haben mit dem eigentlichen Fettstoffwechsel, welcher unser Hauptthema bildet, nichts zu tun; höchstens kämen hier die Beziehungen zu den Keimdrüsen in Betracht. Auffallend ist ja, daß z. B. bei der Pubertas praecox häufig Tumoren der Nebennierenrinde gefunden werden. Unter den 12 von Leupold zusammengestellten Fällen handelt es sich allerdings 8mal um das weibliche Geschlecht. Beim Pseudohermaphroditismus femininus wurde mehrfach Nebennierenrindenhypertrophie beobachtet. Nach Kastration und bei Schwangerschaft kommt es zu einer Hypertrophie der Nebennierenrinde. Ähnliche Beziehungen lassen sich nun auch zwischen Nebennierenrinde und Hoden feststellen. Die Entwicklung der Nebennierenrinde geht allerdings der Reifung des Hodens voraus, wie ich schon eingangs hervorgehoben habe. Bei Erwachsenen ist der Hoden durch den starken Lipoidgehalt besonders an Cholesterinestern im interstitiellen Gewebe ausgezeichnet. Bei gesunden Individuen geht dieser Lipoidgehalt auch in der Art der Zusammensetzung demjenigen der Nebennierenrinde nahezu parallel[1]). Durch Saponin-

1) Nur überwiegen bei den Nebennieren die Cholesterinester.

vergiftung verarmt auch der Hoden an Fett[1]). Unter pathologischen Verhältnissen ändern sich die groben Beziehungen zwischen Nebennierenrinde und Hoden. So kann bei kachektischen Krankheiten der Hoden sehr stark atrophisch werden, während die Nebennierenrinde durch Lipoidspeicherung an Gewicht sogar zunimmt[2]). Sehr auffallend sind die Beziehungen des Thymus zur Nebenniere und Hoden. Beim sogenannten Status thymolymphaticus findet sich eine relativ kleine Nebennierenrinde bei stark entwickelter Zwischenzellensubstanz des Hodens. Aber diese wie andere Beziehungen bedürfen noch ausgiebiger statistischer Bearbeitungen[3]). Jedenfalls sehen wir, daß zwischen dem Lipoidgehalt der Nebennierenrinde und dem Lipoidgehalt anderer Drüsen mit innerer Sekretion bestimmte Beziehungen bestehen, welche es erst recht erlauben, die Nebenniere, d. h. die Nebennierenrinde als ein intermediäres Organ des Cholesterinstoffwechsels zu bezeichnen. Damit ist nicht gesagt, daß die Nebennierenrinde das einzige Organ ist, welches den Cholesterinstoffwechsel beherrscht. Vielmehr spielen hier andere Organe und vor allem die Keimdrüse und insbesondere auch die Leber als regulierendes Organ eine große Rolle. Es unterliegt aber keinem Zweifel, daß die Nebennierenrinde als das wichtigste Speicherungsorgan für bestimmte Lipoide, besonders die Cholesterinester anzusehen ist. Wenn wir

---

1) Und zwar schwinden, ähnlich wie bei der Nebenniere, zunächst die Cholesterinester (Leupold).

2) Mikroskopisch jedoch zeigt sich, daß bei dem Schwund der Hodensubstanz vorwiegend das samenbildende Gewebe, nicht das Zwischengewebe beteiligt ist. Dieses zeigt vielmehr ganz ähnliche Schwankungen im Lipoidgehalt, wie die Nebennierenrinde. Die Samenepithelien enthalten bekanntermaßen auch Lipoide, diese zeigen aber gar kein bestimmtes Verhältnis zu den Lipoiden der Nebennierenrinde. Und doch muß diese die Entwicklung des Samenepithels irgendwie beeinflussen. Nach Exstirpation der Nebennieren gehen die Samenepithelien zugrunde (Leupold).

3) Eine große Rolle spielen in neuer Zeit die Wechselwirkungen zwischen Schilddrüse und Nebenniere. Morphologisch sind diese weniger faßbar. Während Cramer bei Verfütterung von Schilddrüsensubstanz Veränderungen an der Marksubstanz der Nebenniere fand, die ganz an diejenigen bei Kälteeinwirkung und Infektionen erinnerten (Nekrosen), ließ sich bei Versuchen anderer Autoren (Herring, K. S. und E. R. Hoskins, Squier u. Grabfield) Vergrößerung der Rinde nachweisen. Aber das ist nichts Spezifisches (Stewart), sondern findet sich bei Fütterung, bei Blutinjektionen, nach Exstirpation der einen Nebenniere (Gley, Carlson, Stewart). Umgekehrt sah Rogers bei Verfütterung von Nebennierenrinden bei Hunden einen Anstieg des Jodgehalts der Schilddrüse von 50 Proz. auf 75 Proz. Verfütterung von Adrenalin hatte keinen solchen Effekt. Bei Nekrobiose der Nebennieren krebsgeimpfter Mäuse sah Tokumitsu parenchymatöse Vergrößerung der Schilddrüse. Bei Basedow soll eine Hypofunktion der Nebennierenrinde bestehen (Friedmann). Auf Beziehungen zwischen Pankreas und Nebennierenrinde weist Tokumitsu (Jap. Patholog. Gesellsch. 1918, S. 182; 1922, S. 151) hin. Er fand bei Unterbindung des Ductus pankreaticus Hypertrophie der Nebennierenrinde.

daher in unserem Vortrag über die Verfettung eine Cholesterinesterverfettung, eine Glyzerinesterverfettung und eine Lipoidverfettung im engeren Sinne unterschieden, so wird es die Aufgabe der Zukunft sein, für jede dieser drei Arten von Fettinfiltration das oder die regulierenden Organe genauer zu bestimmen. Für die Cholesterinesterverfettung scheint in der Nebennierenrinde das Hauptorgan gefunden zu sein.

Literatur.

Landau, M., Die Nebennierenrinde. Jena 1915.

Chalatow, S. S., Die anisotrope Verfettung im Lichte der Pathologie des Stoffwechsels. Jena 1923.

Dietrich, A., Die Nebennieren bei den Wundinfektionskrankheiten. Centralbl. f. allgem. Patholog. u. patholog. Anat., Bd. 29, 1918.

Leupold, E., Cholesterinstoffwechsel und Spermiogenese. Zieglers Beiträge, Bd. 69, 1921.

Rothschild, M. A., Zur Physiologie des Cholesterinstoffwechsels. Zieglers Beiträge, Bd. 60, 1915.

Leupold, E., Beziehungen zwischen Nebennieren und männlichen Keimdrüsen. Veröffentlichungen auf dem Gebiete der Kriegs- und Konstitutionspathologie, 1920, H. 2.

Bezüglich der übrigen Literatur verweise ich auf die Zeitschrift „Endocrinology“ und die „Berichte über die gesamte Physiologie u. experim. Pharmakologie“.

VI.

Ovulation und Menstruation.

Wenn ich mir erlaube, über dieses Problem einen Bericht zu erstatten, so muß ich von vornherein bemerken, daß es sich im wesentlichen um die Schilderung der morphologischen Vorgänge handeln wird. Die ganze überaus schwierige Frage der chemischen und hormonalen Störungen und Beeinflussungen muß ich hier ganz beiseite lassen. Ich habe aber den Eindruck, als wenn in dem letzten Jahrzehnt gerade auf experimentellem Gebiete den Fragen der inneren Sekretion, besonders der sogenannten Pubertätsdrüse des Eierstocks, ein so großes Interesse entgegengebracht worden ist, daß dadurch die rein morphologische Forschung mehr und mehr in den Hintergrund gedrängt wurde. Es ist aber eine alte Erfahrung, daß morphologische und physiologische Forschung Hand in Hand gehen müssen, wenn sie nicht auf Irrwege geraten wollen. Auch bieten die morphologischen Befunde nicht selten Gelegenheit, die klinischen Diagnosen zu stützen und zu festigen, und sind daher aus diesem Grunde für uns wissenswert. Wenn ich bei diesen morphologischen Schilderungen manches Altbekannte wiederholen muß, so bitte ich das zu entschuldigen. Ich möchte mich bemühen, Ihnen einen Gesamtüberblick über die Vorgänge zu geben. Allerdings muß ich mich dabei auf die menschlichen Verhältnisse beschränken, da sonst das Thema zu umfangreich werden würde.

Die Frage, zu welcher Zeit die Ovulation beim menschlichen Weibe einsetzt, ist heute, besonders seit den Untersuchungen von Robert Meyer, mehr oder weniger entschieden. Wir können mit Sicherheit annehmen, daß sie nicht, wie man früher glaubte, mit der Menstruation zusammenfällt.

Wir müssen sie vielmehr in das Intervall verlegen. Freilich gehen die Angaben über den Zeitpunkt im Intervall, zu welchem man die Ovulation erwarten muß, schon recht erheblich auseinander. Nach meinem eigenen Material von Corpora lutea nichtgravider und gravider Frauen, welch letzteres hauptsächlich von Marcotty bearbeitet wurde, muß ich den 14.—15. Tag nach Beginn der Men-

struation, also gerade die Mitte des Intervalls, als denjenigen Zeitpunkt bezeichnen, an welchem der Follikelsprung am häufigsten stattfindet. Robert Meyer, auch Triepel lassen einen früheren Follikelsprung, und zwar zum Teil schon am 8. Tage nach Einsetzung der Menstruation zu. Die neuesten Angaben von Tschirdewahn, welcher das große Material von L. Fränkel bearbeiten konnte, verlegen den Sprung des Follikels zwischen den 11. und 21. Tag, während Schroeder, dem wir in Deutschland eine sehr sorgfältige Bearbeitung des ganzen Ovulations- und Menstruationsproblems verdanken, den 14.—16. Tag als Ovulationstag bezeichnet. Wir sehen daraus, daß wenigstens unter den deutschen Autoren die Mehrzahl die Mitte des Intervalls als die Hauptperiode der Ovulation bezeichnet. Besonders interessiert hat mich eine neuere Arbeit von Ogino[1]) aus dem Pathologischen Institut von Niigata, welcher feststellt, daß der Ovulationstermin nicht von der letzten, sondern von der nächst zu erwartenden Menstruation (z. B. bei 3wöchigem Zyklus) berechnet werden muß. Auf Grund des in der Literatur vorliegenden und des eigenen Materials setzt er den Ovulationstermin 12—16 Tage vor der neuen Menstruation fest. Es richtet sich also die Ovulation nicht nach der Menstruation, sondern die Menstruation nach der Ovulation, indem die erstere der letzteren um 12—16 Tage nachfolgt. Ein sehr wichtiger Befund.

Ehe wir nun auf die Ovulation selbst und die sich daran anschließenden Veränderungen eingehen, aus welchen heraus man das Alter des Corpus luteum und damit auch den Termin der Ovulation zu berechnen pflegt, müssen wir uns erst einmal mit der Frage beschäftigen, warum überhaupt der Follikel platzt. Wir wissen ja, daß schon das Neugeborene in seinen Ovarien die gesamte Masse an Eiern mit auf die Welt bringt, die später zur Reife gelangen sollen. Die Schätzungen bezüglich der Zahl dieser Eier gehen sehr weit auseinander. Ich erwähne nur, daß nach von Hansemann die Zahl derselben 40000—80000 betragen soll. Bei einem 10jährigen Kinde fand er nur noch 20000, bei Beginn der Pubertät nur noch 16000 Eier. Von diesen 16000 Eiern kommen nach Hensen in beiden Ovarien zusammen während der Fruchtbarkeitsperiode der Frau nur etwa 200 Eier zur befruchtungsfähigen Reife. Alle übrigen bilden sich vor oder während der Reifung wieder zurück. Es ist eine bekannte Tatsache, daß man bei einer gesunden Frau in beiden Ovarien, von der Zeit der Schwangerschaft abgesehen, stets reifende Follikel antrifft. Von diesen erreicht aber immer nur ein Follikel das Ziel, d. h. kommt zur Ovulation und stößt das reife Ei aus. Beruht das

1) Ogino, Über die Ovulation. Erschienen in den Arbeiten des Path. Inst. der Med. Universität Niigata 1924 (japanisch).

nun auf einem Zufall oder beherrscht irgendeine Regel diese Reifung der Follikel? Wenn es ein Zufall wäre, so müßte man erwarten, daß die Ovulation sich mehrfach hintereinander an ein und demselben Ovarium vollzieht. Wenn es sich aber umgekehrt nachweisen läßt, daß die Ovulation bei der Mehrzahl aller Frauen alternierend stattfindet, so daß jeder Eierstock in der Regel nur alle 8 Wochen zur Ovulation gelangt, so müssen natürlich besondere Bedingungen hierfür vorhanden sein. Bis jetzt liegen keine größeren statistischen Untersuchungen über diese Frage vor. Mir ist nur eine Arbeit (Häggstroem, Paul, Upsala) bekannt. Ich selbst habe durch Herrn Rühl eine größere Zahl von Fällen untersuchen lassen. Wir haben ganz systematisch das Alter aller Corpora lutea in den beiden Eierstöcken nach bestimmten morphologischen Merkmalen geschätzt. Wir konnten dabei feststellen, daß in der Tat die alternierende Ovulation die vorherrschende, wenn nicht die normale ist. Berücksichtigt man diesen Umstand, so erscheint einem die Zeit, welche ein Corpus luteum gebraucht, um als solches zu verschwinden, auffallend lang. Wir sehen nicht selten in ein und demselben Eierstock 3—4 Corpora lutea verschiedenen Alters und ebenso in dem anderen Eierstock derselben Frau. Da nun die Ovulationen alternierend erfolgen, so liegen also die Corpora lutea-Bildungen in ein und demselben Eierstock um 8 Wochen auseinander. Bei vier verschiedenen Corpora lutea muß also das älteste mindestens $4 \times 8 =$ 32 Wochen älter sein als das jüngste; das ist aber fast ein Zeitraum von $^3/_4$ Jahren, d. h. eine Schwangerschaftsperiode.

Gegen die alternierende Ovulation in den Ovarien kann eingewendet werden, daß Frauen, denen ein Eierstock entfernt worden ist, doch wieder in vierwöchigem Intervall menstruiert werden. Da Menstruation und Ovulation eng zusammengehören, so muß man auch für den zurückgelassenen Eierstock eine vierwöchige Ovulationsperiode annehmen. Daraus geht hervor, daß der eine Eierstock jetzt kompensatorisch für den anderen eintritt. Es ist also die Ovulation nicht nur von der Zahl oder Größe der reifenden Follikel abhängig, sondern außerdem noch von einem Einfluß des Gesamtkörpers, welcher es bewirkt, daß nun, nach Entfernung des einen Eierstocks, in dem zurückgebliebenen die sonst wirkenden Hemmungen überwunden und der Ovulationsreiz bereits nach vier Wochen wieder wirksam wird. Über diese aus dem Gesamtorganismus in den Eierstock überströmenden Kräfte wissen wir bis heute noch sehr wenig. Daß dabei das Nervensystem und die Drüsen mit innerer Sekretion eine gewisse Rolle spielen, ist bekannt. Ich erinnree nur an die Beziehungen zwischen Schilddrüse, Thymus, Nebenniere, Hypophyse einerseits und Eierstock andererseits. Wir wissen auch, daß Substanzen, die bei der Bestrahlung einer beliebigen Körperstelle im Zellstoffwechsel freigemacht werden,

auf die Keimdrüse hemmend einwirken können (Bestrahlungsversuche von Poos). Auch die Exstirpation des Uterus beeinflußt das Ovarium. Dem Kliniker sind die psychischen und die klimatisch-tellurischen Beeinflussungen der Ovarialtätigkeit genügend bekannt.

Nehmen wir nun diese Kräfte, welche die Reifung der Follikel beeinflussen, als gegeben an und zunächst einmal in dem Sinne, daß diese Kräfte abwechselnd in dem einen, dann in dem anderen Ovarium in achtwöchigen Zyklen ihren Höhepunkt erreichen, so erhebt sich die weitere Frage, wie denn nun der Follikel zum Platzen kommt. Die frühere Vorstellung, daß die mit der Menstruation eintretende Hyperämie den Turgor innerhalb des Follikels so erhöht, daß nunmehr bei der zunehmenden Verdünnung der schützenden Decke der Ovarialrinde die Ruptur des Follikels von selbst einsetzt, ist nicht mehr aufrecht zu erhalten. Wissen wir doch, daß der Follikelsprung gerade im Intervall erfolgt, und zwar zu einer Zeit, wo von einer stärkeren hyperämischen Schwellung des Genitalapparates keine Rede sein kann. Aber selbst wenn wir annehmen wollen, daß die Reifung des Follikels selbst von einer besonderen Hyperämie begleitet ist, was im gewissen Umfange zutreffen wird[1]), so ist doch nicht zu verstehen, warum gerade der Follikel immer bei einer bestimmten Größe platzt, dagegen nicht die gewöhnliche Follikelzyste oder das faustgroße oder kindskopfgroße Kystom, bei welchem ganz andere Druckkräfte oder Wachstumskräfte in Wirksamkeit treten müssen. Man könnte noch die Schnelligkeit des Vorganges zur Erklärung des besonderen Falles des Follikelsprungs anführen. Aber die Follikelreifung nimmt doch mindestens zwei Wochen, wenn nicht länger, in Anspruch, stellt also keinen so ungewöhnlichen Fall von Wachstumsgeschwindigkeit dar. Ich habe im Laufe der letzten Jahre durch Herrn Dr. Straßmann genaue Untersuchungen über die Follikelreifung und die Follikelruptur des menschlichen Ovariums anstellen lassen. Dabei hat sich herausgestellt, daß die Ruptur des Follikels in innigem Zusammenhang steht mit der Art des Wachstums. Ich erlaube mir, an der Hand von Projektionsbildern[2]) Ihnen dieses Wachstum vorzuführen. Wir besitzen darüber schon ältere Literaturangaben. Dabei ist es vor allem auffallend, daß die Lage des Cumulus, welcher das eigentliche Ei in sich trägt, sehr verschieden angegeben wird. Ein Teil der Autoren, insbesondere

1) Ricker-Dahlmann (Sammlung klinischer Vorträge, 1912, S. 645/47) nehmen solche Hyperämie als selbstverständlich an. Sie gehen von der zweifellos irrtümlichen Auffassung aus, daß Ovulation und Menstruation zusammenfallen oder die Ovulation der Menstruation nur kurz vorausgeht. Es bleiben damit auch alle ihre Ausführungen über den Einfluß des Gefäßnervensystems auf Ovulation und Menstruation mehr oder weniger theoretische Spekulationen.

2) Die Lichbtilder 1—11 (Strassmann) und 1—12 (Sckiba) erscheinen im Bildarchiv Freiburg.

Kölliker, Nagel, P. Straßmann, Bayer, Szymonowicz geben an, daß derselbe nach dem Zentrum des Ovariums zu gerichtet sei. Bumm, Kollmann, Langer, Sobotta lassen ihn nach der Oberfläche zu gelagert sein.

Nur Waldeyer und besonders Schaffer erwägen die Möglichlichkeit, ob nicht der Cumulus zu verschiedenen Zeiten der Follikelreifung auch verschieden gelagert sein könnte, und Schaffer spricht direkt von einer Drehung des Cumulus im Follikel. Die Untersuchungen Straßmanns haben das durchaus bestätigt und weitere Aufklärung über das Eintreten der Follikelruptur ergeben. Das Lichtbild 1 zeigt Ihnen einen Primordialfollikel. Er stellt ein rundes Gebilde von 35—45 μ Durchmesser dar. Das Ei liegt in der Mitte und ist von einem einschichtigen kubischen Epithel umgeben, der Membrana granulosa. Die beginnende Follikelreifung, wie sie im Lichtbild 2 dargestellt ist, dokumentiert sich in einer Vergrößerung des Eies selbst und in einer Vermehrung der Granulosazellen, die aber nicht gleichmäßig, sondern an zwei Polen etwas stärker erfolgt, so daß der Follikel aus der Rundform des Primordialfollikels in die elliptische übergeht. Diese Beobachtung hat bereits Kölliker gemacht. Mit dem weiteren Wachstum vermehrt sich das Granulosaepithel. Das Ei liegt, wie Lichtbild 3 zeigt, noch überwiegend in der Mitte des Follikels. Durch stärkeres Wachstum der Pole tritt die elliptische Form noch deutlicher hervor. Sobald der Lebens- und Wachstumstrieb des Follikels erlischt, wie das bei frühzeitig atresierendem Follikel der Fall ist, sinkt der Follikel wieder in sich zusammen und nimmt die ursprüngliche Kugelform an. Wächst er aber weiter, so rückt allmählich das Ei an den zentralen Pol, wie das im Lichtbild 4 zu sehen ist. Die Richtung des Pfeiles gibt die Richtung der Achse nach der Oberfläche, die mit diesem Namen bezeichnet ist, an. Im peripheren Pol der Granulosa bildet sich eine spaltförmige Lücke, der Anfang der liquorhaltigen Höhle des Follikels. Noch deutlicher tritt diese Höhlenbildung im Lichtbild 5 hervor. Der ganze Prozeß der Höhlenbildung ist also auf eine stärkere Quellung und Flüssigkeitsanziehung der interzellulären Substanzen des Follikels zurückzuführen. Ein eigentlicher Zelluntergang ist nicht festzustellen. Schon Kölliker hat auf diese Lage des Eihügels, auf der der Oberfläche des Eierstocks abgewendeten Seite, aufmerksam gemacht. Während dieser Periode der Höhlenbildung des Follikels tritt auch eine Differenzierung des umgebenden Bindegewebes auf. Es bildet sich sehr deutlich eine an Kapillaren und Zellen reiche Theka interna und eine mehr faserreiche Theka externa.

Während der ganzen bisherigen Entwicklung hat sich der reifende Follikel mehr und mehr von der Oberfläche entfernt, ist sozusagen in die Tiefe gewandert, d. h. die Wachstumsrichtung war vorwiegend gegen das Zentrum des Ovariums gerichtet. Jetzt beginnt eine neue Periode, welche durch das allmähliche Aufwärtssteigen des Follikels,

durch die zunehmende Durchbrechung der Corticalis gekennzeichnet ist. Dieser ganze Vorgang wird eingeleitet durch eine eigentümliche Umwandlung der Theka interna, wie Lichtbild 6 zeigt (Fig. 3). Während bisher das Wachstum derselben mehr konzentrisch erfolgte, findet jetzt eine exzentrische Vermehrung der Zellen statt, und zwar in dem Sinne, daß an der Oberfläche des Follikels eine auffallende Verdickung der Theka zustande kommt. Diese Zellwucherungen der Theka interna bewirken es, daß der Follikel sich jetzt zur Eierstocksoberfläche hin entwickelt. Der wachsende Follikel muß sich an die Oberfläche emporwühlen, da er, von unten und seitlich her durch strafferes Bindegewebe umfaßt, in die aufgelockerten Gebiete der Oberflächenregion am leichtesten vordringen kann. Der Follikel hat

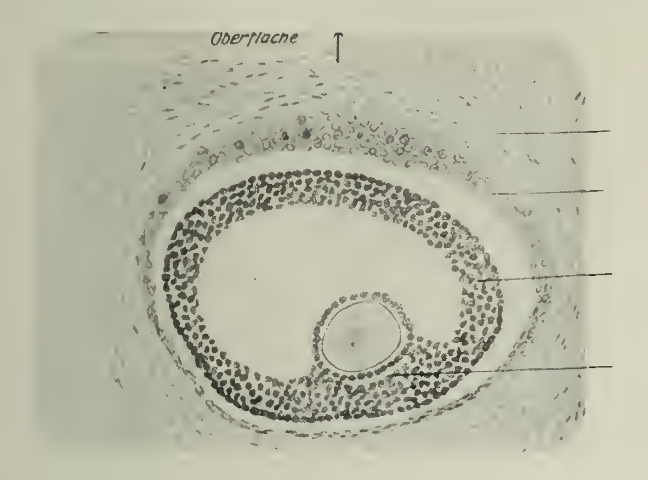


Fig. 3 (Lichtb. 6). Reifender Follikel. Cumulus an der der Oberfläche entgegengesetzten Seite. Beginnende exzentrische Differenzierung der Theka interna (nach Strassmann).

inzwischen einen Durchmesser von ungefähr 0,4 mm erreicht. Der Cumulus mit dem Ei liegt noch immer an der inneren, gegen das Eierstocksinnere zugekehrten Wand. Mit dem weiteren Wachstum des Follikels beginnt jetzt eine allmähliche Drehung des ganzen Inhalts, wie das im Lichtbild 7 sehr deutlich zu erkennen ist. Diese Verschiebung des Cumulus nach der Seite hin und schließlich bis an den der Oberfläche zu gelegenen Bezirk kann nur durch ein verschieden starkes Wachstum der Granulosa erklärt werden. Lichtbild 8 zeigt einen Follikel, der jetzt einen Durchmesser von 0,5 mm erreicht hat. Hier liegt der Cumulus ganz nach der Oberfläche zu, gerade unter dem besonders aufgelockerten und zellreichen Sektor der Theka interna. In dieser Periode der Cumuluswanderung innerhalb des Follikels machen sich nun auch störende Wirkungen der meist in der Mehrzahl reifenden Follikel aufeinander und der etwa vorhandenen Rückbildungskörper früher geplatzter Follikel unliebsam bemerkbar. Jetzt

beginnen die Degenerationen einzelner Follikel sichtbar zu werden. Ein Teil von ihnen geht zugrunde, ein anderer aber setzt das Wachstum noch fort. Haben nun die Follikel beim weiteren Wachstum einen Durchmesser von 2,5—3,0 mm erreicht, so zeigen sich die Entartungsprozesse in einer immer größeren Zahl, so daß fast $^3/_4$ aller bisher gereiften Follikel wieder dem Untergange durch Nekrobiose des Eies bzw. der Granulosazellen anheimfallen. Nur ein kleiner Teil setzt das Wachstum fort. Lichtbild 9 zeigt einen reifen Follikel, in welchem jetzt deutlich die Vakuolenbildungen im Cumulus, welche die Lockerung des Eies für den Follikelsprung vorbereiten, sichtbar werden (Fig. 4). An den beiden Lichtbildern 10 und 11 kann man sehr deutlich den großen Unterschied in dem Aufbau der Theka interna an der zentralen und an der peripheren Begrenzung des

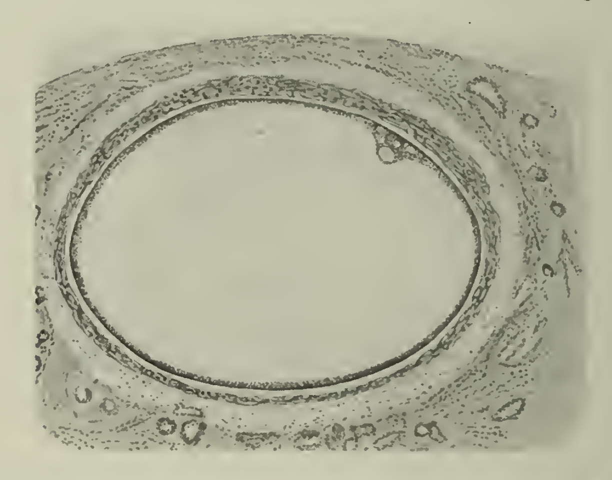


Fig. 4 (Lichtb. 9). Reifer Follikel. Cumulus nach der Oberfläche zu gewandert (nach Strassmann).

Follikels erkennen. Mit zunehmender Reifung wird die noch deckende Schicht der Rinde mehr und mehr in die Wucherung der Theka interna einbezogen und so eine Erweichungsstelle geschaffen, durch welche schließlich der Follikel selbst mit seinem Inhalt nach außen treten kann; aber ehe diese letzte Durchbrechung und der Erguß des flüssigen Inhalts samt dem gelockerten Cumulus geschieht, ist der letztere wieder mehr seitlich gewandert, wie wenn das Ei vor der mehr stürmischen Bewegung an der Durchbrechungsstelle bewahrt bleiben wollte.

Damit hätten wir den Follikel in seiner Reifung bis zum Follikelsprung verfolgt. Das Ei hat den Follikel verlassen; jetzt beginnt die Umwandlung zum Corpus luteum. Das Schicksal dieses Corpus luteum hängt vor allem davon ab, was aus dem Ei wird, welches ihn soeben verlassen hat.

Wird dasselbe nicht befruchtet, so entwickelt sich ein Corpus luteum menstruationis, tritt dagegen Befruchtung ein, ein Corpus luteum graviditatis. Eigentlich wäre es richtiger, nur von Corpus menstruationis oder Corpus folliculare menstruationis bzw. Corpus folliculare graviditatis zu sprechen. Denn das Umbildungsprodukt des geplatzten Follikels ist zunächst gar kein gelber Körper. Der gelbe Körper ist vielmehr erst ein weiteres Entwicklungsprodukt, bildet sozusagen eine besondere Phase der Entwicklung. Um uns das recht verständlich zu machen, wollen wir zunächst die Umwandlung des Follikels bei einer nichtbefruchteten Frau, die also weiteren Menstruationen ausgesetzt ist, verfolgen, d. h. das sogenannte Corpus folliculare menstruationis. Warum ich dieses Gebilde gerade den Menstruationskörper nenne, wird sich noch später zeigen.

Corpus folliculare.

C. f. menstruationis	C. f. graviditatis
1) C. f. menstr. efflorescens	1) C. f. grav. efflorescens
2) C. f. menstr. haemorrhagicum	2) — — —
3) C. f. menstr. luteum	3) (C. f. grav. pseudoluteum)
4) C. f. menstr. involutum s. candicans	4) C. f. grav. involutum s. candicans

Die frühere Ansicht über die Umbildung des Follikels nach der Follikelruptur ging dahin, daß bei der Ruptur eine stärkere Blutung in den Follikel erfolgte, so daß sich ein sogenanntes Corpus haemorrhagicum bildete, welches erst allmählich durch Umwandlung der Blutmassen in Pigment den gelben Farbenton annahm. Diese Anschauung ist auch heute noch keineswegs verlassen. Man kann sich noch nicht überall von dem Gedanken frei machen, daß der Follikelsprung unter dem Einfluß der menstruellen Hyperämie erfolgt. Da muß es natürlich auch in den platzenden Follikel hineinbluten. Ich habe schon seit vielen Jahren darauf hingewiesen, daß diese Meinung eine irrige ist, und daß wie bei der Maus, so auch beim Menschen keine Blutung beim Follikelsprung erfolgt. Jedenfalls halten sich diese Blutungen in engen Grenzen und führen niemals oder doch nur ausnahmsweise zu einem Gebilde, welches man als Corpus haemorrhagicum bezeichnen könnte. Was aber wird aus dem Follikel, wenn keine Blutung in ihn hinein stattfindet? Er kollabiert. Daraus erklärt sich die gewisse Fältelung, die halskrausenartige Formung des sich bildenden Follikelkörpers. Freilich nicht dadurch allein. Sobald das Ei den Follikel verlassen hat, beginnt eine lebhafte Wucherung des Follikelepithels, welches zur Bildung der sogenannten Granulosaluteinzellen führt. Gleichzeitig wuchern auch die Zellen der Theka interna, allerdings mehr diskontinuierlich, nämlich vor

allem im Bereich der in die Granulosaschicht einwachsenden Gefäße und führen zur Bildung der Thekaluteinzellenschicht. In kürzester Zeit ist die Granulosaluteinzellenschicht vaskularisiert, und an ihrer Innenfläche breitet sich ein kleiner Saum zarten Bindegewebes aus, während sich die ursprüngliche Follikellichtung mehr und mehr mit Serum, unter mäßiger Beimengung von roten Blutkörperchen, füllt. Diese Flüssigkeitsansammlung ist nur dadurch ermöglicht, daß inzwischen die Sprungstelle des Follikels durch Exsudatmassen und Zusammenschiebung von Gewebsmassen verklebt und durch eine Art Gewebspfropf verschlossen wird. In der bis zur nächsten Menstruation folgenden Zeit, d. h. in etwa 14 Tagen, erreicht der Follikelkörper seine größte Ausbildung, das Stadium seiner Blüte, wie es von anderen Autoren genannt worden ist, und wird zum Corpus folliculare efflorescens. Das Gebilde hat jetzt seinen größten Durchmesser erreicht; es zeigt eine leicht gelbliche Färbung, welche durch einen mäßigen Lipoidgehalt der Luteinzellen gebildet ist. Aber die eigentlich gelbe Farbe, die dem Körper den Namen Corpus luteum gegeben hat, fehlt noch. Wir werden sehen, daß dieser Umbildung des Corpus folliculare efflorescens in das Corpus folliculare luteum noch eine sehr wichtige Zwischenperiode vorausgeht, welche für das ganze Schicksal des Follikels bestimmend ist. Das ist die mit der Menstruation einsetzende Blutung in den Follikel. Wenn es auch zweifellos vorkommt, daß schon während der Blüteperiode des Follikelkörpers, vielleicht abhängig von allerlei äußeren Bedingungen, kleinere Blutungen in den Follikelraum hinein stattfinden, so setzt doch erst mit oder kurz vor der Menstruation die sehr charakteristische Durchblutung des Follikels und die Umwandlung des Corp. foll. efflorescens in das Corp. foll. haemorrhagicum ein. Ob die vor der Menstruation vorkommenden kleineren Blutungen allein das Bild des Corpus haemorrhagicum hervorrufen können, muß vorläufig noch dahingestellt bleiben[1]). Die operativen Blutungen trüben vielfach das Bild.

Dieses Corp. haemorrhagicum ist also nicht der Anfang der sogenannten Corp. luteum-Bildung, sondern vielmehr das Ende des Follikelkörpers, insofern die menstruelle Durchblutung die endgültige Rückbildung des Corpus folliculare, seine Umwandlung in das richtige Corpus luteum herbeiführt. Auf die Wichtigkeit dieser Beteiligung des gewöhnlichen Corp. folliculare an dem Menstruationsvorgang habe ich immer und immer wieder hingewiesen. Diese Durchblutung ist das sicherste Zeichen, daß eine neue Menstruation eingesetzt hat oder, wie man sich auch ausdrücken kann, daß das zum Follikel gehörige Ei abgestorben ist. Wo und wie findet nun die menstruelle

1) Siehe dazu auch Ogino l. c.

Blutung im Corp. folliculare statt? Die Blutung erfolgt aus dem reichen Kapillarsystem der Granulosaluteinzellenschicht. Daß es dabei zu kleineren Blutungen auch in die Luteinzellenschicht selbst kommt, ist richtig. Die Hauptmasse des Blutes aber ergießt sich in den bis dahin von einer vorwiegend serösen, oft halbgeronnenen Flüssigkeit gefüllten, neu entstandenen Follikelhohlraum. Die frischen Blutmassen drängen die alte Flüssigkeit zurück, mischen sich mit ihr und führen die endgültige Gerinnung des Inhalts herbei. So sehen wir schon mit bloßem Auge die Blutschicht der Granulosaschicht aufliegen, häufig an einem Pol besonders stark angehäuft, was sich wohl aus Senkungen des Blutes während der Fixierung erklärt. Da diese starken Durchblutungen sich, von besonderen Ausnahmen des operativen Traumas abgesehen, nur in der Menstruation entwickeln, nenne ich diese ganze Art von Umbildungskörpern des Follikels das Corp. menstruationis. Damit ist die zweite Periode des Corpus menstruationis, und zwar seine wichtigste, abgeschlossen. Jetzt beginnt die dritte Phase, die Rückbildungsperiode, die sich besonders durch stärkere Lipoidinfiltration der Luteinzellen kundgibt. Dadurch entsteht erst die charakteristische gelbe Färbung, das uns so geläufige Corpus luteum, das Corpus luteum menstruationis, richtiger gesagt, die Corpus luteum-Periode des Corp. menstruationis. Während die Lipoidinfiltration der Luteinzellen mehr und mehr fortschreitet, setzen jetzt sehr deutlich allerlei Vernarbungsprozesse ein. Zunächst beginnt eine mächtige Bindegewebsbildung im Follikelhohlraum, eine Art Organisation des Blutergusses, die von den bindegewebigen Grenzhäutchen der Luteinzellenschicht ihren Ursprung nimmt. Daß es dabei auch zur Umwandlung der ergossenen Blutkörperchen in Blutpigment kommt, ist selbstverständlich. So finden wir neben der Lipoidinfiltration der Luteinzellen eine mehr oder weniger deutliche Ablagerung von eisenhaltigem Pigment in dem bindegewebigen Zentralkörper des Corpus luteum. Aus dem Lipoid oder in Begleitung desselben entwickelt sich dann der charakteristische Farbstoff der Luteinzellen. Diese verkleinern sich allmählich und lassen zwischen sich eine hyaline Zwischensubstanz auftreten, die immer mehr und mehr anschwillt und so ganz allmählich in die vierte Entwicklungsperiode des Corpus folliculare menstruationis überleitet, zu dem eigentlichen Involutionskörper, zu dem Corpus candicans. Man kann diesen auch als Corpus folliculare involutum bezeichnen. So hätten wir dann vier verschiedene, sich gegenseitig ablösende Perioden des Corpus folliculare menstruationis kennen gelernt, das Corp. foll. menstr. efflorescens, das Corp. foll. menstr. haemorrhagicum, das Corp. foll. menstr. luteum, das Corp. foll. menstr. involutum s. candicans. Diese Schilderung der Umbildungsphase des gewöhnlichen Corp. folliculare wäre aber nicht vollständig, wenn ich nicht darauf hinwiese,

daß der Umbildungsprozeß des Corp. luteum in das Corp. candicans sehr langsam verläuft, sich über viele Monate hin erstreckt, durchschnittlich $^1/_2$—$^3/_4$ Jahr in Anspruch nimmt. Während dieser Zeit finden aber immer neue Menstruationen statt, und diese üben immer von neuem ihre durchblutende Wirkung auf das Corp. luteum aus, so lange dasselbe noch nicht endgültig in eine gefäßarme Narbe umgeprägt worden ist. Es nimmt uns daher nicht Wunder, wenn wir auch in älteren Corpora lutea, mit mehr oder weniger reichlichem Hämosideringehalt, noch ganz frische Blutergüsse beobachten können. Das alles muß berücksichtigt werden, um zu einer richtigen Schätzung des Alters eines Corp. foll. menstr. luteum zu kommen.

Ganz anders gestaltet sich nun die Entwicklung eines Corpus folliculare, wenn das zugehörige Ei befruchtet wird und eine Schwangerschaft eintritt. Dann bildet sich das Corp. foll. graviditatis. Der wesentliche Unterschied gegenüber dem gewöhnlichen Corpus folliculare ist der, daß infolge der Gravidität die Menstruation für viele Monate unterdrückt wird. Es kommt daher nicht zu all denjenigen Veränderungen, welche in einem gewöhnlichen Corp. foll. durch die Menstruation ausgelöst werden. Aus diesem Grunde habe ich das letztere als Corp. foll. menstruationis oder kurzweg als Corp. menstruationis dem Corp. foll. graviditatis oder kurzweg Corp. graviditatis gegenübergestellt. Die bisher vorliegenden Untersuchungen über das Corp. graviditatis, besonders diejenigen von Miller und Marcotty, die inzwischen von Cohn im wesentlichen bestätigt worden sind, lassen erkennen, daß das Corp. gravid. nur in zwei Entwicklungsperioden uns entgegentritt, in einer Periode des Aufblühens und in einer Periode der Rückbildung, während die Periode der Durchblutung mit der darauffolgenden Periode intensiver Gelbfärbung bei der Gravidität ausbleibt oder nur angedeutet ist[1]). Deswegen entsteht auch bei Eintreten der Gravidität gar kein tief gelb gefärbtes Corpus luteum, wie bei normal fortlaufender Menstruation, sondern ein viel blasserer gelber Körper, dessen Färbungsintensität mit der des gewöhnlichen Corp. luteum gar nicht verglichen werden kann. Die Blüteperiode des Corp. gravid. ist vor allem durch die stärkere Entwicklung des ganzen Luteinzellengewebes charakterisiert. Man hat unwillkürlich den Eindruck, als ob diese aufsteigende Entwicklungsperiode, infolge der fehlenden Unterbrechung durch die menstruelle Blutung, sich sehr viel länger hinzieht und demgemäß auch zur Bildung eines viel größeren Körpers führt.

1) Wenn man gelegentlich auch in Corpora foll. menstruationis etwas stärkeren Eisengehalt findet, welcher auf frühere Blutungen hindeutet, so handelt es sich meist um pathologische Fälle (Extrauteringravidität, Uterus myomatosus). Siehe dazu Ogino.

An dieser Vergrößerung ist auch der Follikelhohlraum wesentlich beteiligt, indem sich eine viel größere Menge von Flüssigkeit in demselben anhäufen kann, ohne daß es zu einer Organisation und schwieligen Umbildung kommt. Diese zystischen Hohlräume bleiben bis zur Mitte der Schwangerschaft deutlich erhalten. Die Lipoidinfiltration und pigmentäre Färbung der Luteinzellen ist in einem Corp. gravid. ebenso schwach ausgeprägt, wie in einem Corp. menstruationis vor der Menstruation. Die bei letzterem nach der Menstruation einsetzende, auffallend starke Lipoidinfiltration fällt bei dem Corp. graviditatis während der Schwangerschaft ganz fort und macht sich auch nach der Geburt in viel geringerem Maße bemerkbar. Dafür entwickelt sich in den Luteinzellen des Corp. gravid. ein eigentümliches Kolloid, wie es von Miller beschrieben worden ist. Ein weiterer Unterschied besteht darin, daß das in der zweiten Hälfte der Schwangerschaft langsam vorwachsende Bindegewebe des zentralen Körpers entweder gar keinen oder nur Spuren von Hämosiderin enthält, weil eben keine menstruelle Blutung auftritt. Das Fehlen dieser menstruellen Blutung verzögert daher auch die ganze menstruelle Rückbildung, und so bleibt das Corp. foll. gravid. während der ganzen Dauer der Schwangerschaft in dem Blütestadium stehen; dann erst beginnt die zweite Phase, die eigentliche Vernarbung, die Umwandlung in ein Corp. candicans, welche also der vierten Periode des Corp. menstruationis entspricht. Wie schnell diese verläuft und wie weit auch sie durch neue Menstruationen unterbrochen werden kann, ist leider noch nicht genügend untersucht. Nach dem ganzen Eindruck, den ich von diesen Gebilden gewinnen konnte, scheint mir bei den echten Corp. gravid. auch nach Abschluß der Schwangerschaft in dem Puerperium keine Blutung einzutreten, so daß die ganzen Störungen in der Rückbildung durch Menstruationsblutungen fortfallen. Dann würde sich die merkwürdige Tatsache ergeben, daß ein Corp. gravid. nicht viel mehr Zeit zu seiner Gesamtumwandlung benötigt, wie ein Corp. menstruationis.

Wie ich früher ausführte, können wir ja ein gewöhnliches Corp. menstruationis durchschnittlich 8—9 Monate lang bis zu seiner endgültigen Vernarbung verfolgen. Nicht viel länger dauert die Umwandlung des Corp. gravid., nur daß Art und Dauer der Umwandlungsperioden bei beiden eine ganz verschiedene ist.

Wir können diese Betrachtungen über das Corpus luteum nicht abschließen, ehe wir nicht zu der Frage nach seiner Bedeutung Stellung genommen haben. Bekanntlich hat man seit den Versuchen Fränkels über die Unterbrechung der Schwangerschaft nach Ausbrennen der Corp. lutea beim Tier denselben eine protektive Eigenschaft für die Fortdauer der Schwangerschaft zugeschrieben. Andererseits spielen die Luteinzellen als wesentliche Bestandteile der soge-

nannten interstitiellen Drüse eine wichtige Rolle in der Hormonlehre. Ancel und Bouin, Steinach, Sand u. a. glauben, daß die Luteinzellen die Produktionsstätte spezifischer Hormone sind, von deren Wirkung die Entwicklung der sekundären Geschlechtscharaktere im wesentlichen abhängig ist. Ich kann hier auf diese Lehre nicht näher eingehen, möchte nur hervorheben, daß die menschliche Pathologie weder für die Zwischenzellen des Hodens noch für die Luteinzellen des Ovariums irgendwelche geschlechtsbestimmende Wirkungen hat feststellen können[1]). Die ersten Versuche der Franzosen, welche vor allem in der Unterbindung des Vas deferens bestanden, sowie die weiteren Versuche von Steinach und Lipschütz über Transplantation der Keimdrüsen haben immer nur das eine gezeigt, daß die Wirkung der betreffenden Keimdrüsen auf die sekundären Geschlechtscharaktere so lange anhält, als noch resorptionsfähiges spezifisches Keimzellenmaterial, d. h. Spermatogonien und Oogonien vorhanden waren. Sobald dieses spezifische Zellmaterial mit seinen wirksamen Bestandteilen endgültig zerfallen und durch Resorption im Körper verbraucht worden war, hörte die Einwirkung der Keimdrüsen auf die sekundären Geschlechtsmerkmale auf. So mußte auch Steinach bei seinen Transplantationen von Hoden und Eierstöcken auf kastrierte Tiere die gleichen Erfahrungen machen. Überpflanzte er einen Hoden auf ein kastriertes Weibchen oder einen Eierstock auf ein kastriertes Männchen, so ließen sich unzweifelhaft an dem kastrierten Weibchen männliche Merkmale und an dem kastrierten Männchen weibliche Merkmale feststellen. Diese Beeinflussung dauerte Wochen bis Monate. Bei der mikroskopischen Untersuchung der Keimdrüsen zeigte sich, daß anscheinend nur noch die sogenannten Zwischenzellen oder Luteinzellen vorhanden waren, während die spezifischen Zellen verloren gegangen waren. Daraus schließt Steinach, daß den Zwischenzellen oder Luteinzellen die Hauptwirkung bei der sexuellen Beeinflussung eines Organismus zukommt. Gegen diesen wichtigsten Versuch von Steinach ist folgendes einzuwenden. Die Resorption der untergehenden Spermatogonien und untergehenden Oogonien geht sehr langsam vor sich; jedenfalls sind die letzten Reste dieser Zellen histologisch schwer zu erkennen, so daß man niemals mit Sicherheit sagen kann, ob wirklich alle Spermatogonien bzw. Oogonien zugrunde gegangen sind oder nicht. Unterbindet man z. B. die beiden Samenleiter beim Tier, so kommt es zunächst zu einer vollständigen Stockung der Samenproduktion und zu einem anscheinenden Untergang der spezifischen Spermatogonien. Deshalb

1) Siehe dazu auch M. Ishibashi, Jap. Patholog. Gesellsch., 1917. S. 25; Nakamura, Jap. Patholog. Gesellsch., 1921, S. 47; T. Tsunoda, Jap. Patholog. Gesellsch., 1922, S. 100.

glaubten auch Ancel und Bouin, durch solche Unterbindungen Hoden mit reinem Zwischenzellengewebe erzielen zu können. Steinach spricht sogar von einer reinen Pubertätsdrüse. In Wirklichkeit sind aber nicht alle Spermatogonien verschwunden. Wie Tiedje gezeigt hat, muß man nur lange genug, d. h. mehrere Monate warten, um allmählich wieder die Spermatogenese in Gang kommen zu sehen, und zwar bei dauerndem Fortbestand der Ligatur oder der Resektion des Samenleiters. Wir sehen daraus, wie schwer es ist, rein nach dem histologischen Bilde entscheiden zu wollen, ob noch spezifische Keimzellen da sind oder nicht. Jedenfalls gilt das für den Hoden.

Der zweite Einwand, welcher gegen die Experimente von Steinach hervorzubringen ist, ist der folgende. Wenn wirklich in den transplantierten Keimdrüsen die spezifischen Zellen alle zugrunde gegangen sind und nur noch die Zwischenzellen oder Luteinzellen übrig geblieben sind, dann müßten die transplantierten Keimdrüsen so lange die Ausbildung der sekundären Geschlechtsmerkmale beeinflussen, als sich in ihnen die interstitielle Drüse nachweisen läßt. Nun zeigen aber die Beobachtungen von Steinach selbst, daß die Wirkung der überpflanzten Keimdrüsen nach gewisser Zeit, in der Regel nach einigen Monaten verloren geht, so daß man, um eine weitere Beeinflussung des kastrierten Tieres zu erzielen, erneut die andersgeschlechtliche Keimdrüse einpflanzen muß. Untersucht man aber die zuerst überpflanzte Keimdrüse in diesen Stadien der Unwirksamkeit, so sind die interstitiellen Zellen bzw. Luteinzellen noch vorhanden, der beste Beweis, daß sie nicht der Hauptfaktor bei der Entwicklung der sekundären Geschlechtsmerkmale sein können. Ich will nur noch erwähnen, daß ich selbst mehrere Fälle von weiblichem Hermaphroditismus habe untersuchen können, bei welchem in dem atrophischen Hoden Zwischenzellengewebe überreichlich entwickelt war, und zwar von der Form männlicher Zwischenzellen, während doch die sekundären Geschlechtsmerkmale einen mehr weiblichen Typus aufwiesen. Auch daraus geht hervor, daß die Zwischenzellen nicht die bestimmenden Elemente sein können. Was für die Zwischenzellen des Hodens gilt, gilt aber in gleicher Weise für die Luteinzellen des Eierstocks.

Müssen wir daher für die Corpora follicularia die Theorie der Pubertätsdrüse ablehnen, so bleibt noch die Frage übrig, ob die Corp. follic. in irgend einer Form den Uterus für das befruchtete Ei vorbereiten und die Schwangerschaft fördernd beeinflussen. Auch diese Theorie möchte ich als unhaltbar bezeichnen. Ich habe Ihnen ausführlich geschildert, wie eng das Leben des Corp. follic. mit dem Schicksal des Eies verknüpft ist; aber nicht in dem Sinne, daß das Corp. follic. das Schicksal des Eies, sondern umgekehrt das Ei das Schicksal des Corp. follic. bestimmt.

Das Corp. follic., sei es ein Corp. menstruationis oder ein Corp. graviditatis, kann demgemäß gar nicht die große Rolle spielen, die ihm von so vielen Seiten heute zugeschrieben wird. Ich vermisse bei all den alten und neuen Theorien über das Corp. lut. wirkliche experimentelle Beweise. Ich selbst habe den Eindruck, daß das Corp. lut. mehr eine lokale Bedeutung für den betreffenden Eierstock besitzt. Welcher Art diese lokale Bedeutung ist, ist freilich schwer zu sagen. Vielleicht handelt es sich um einen besonderen Regulationsmechanismus, welcher durch die stattliche Speicherung lipoider und anderer Substanzen die chemischen Stoffwechselvorgänge und die physikalischen Druckverhältnisse im Ovarium insoweit beherrscht, als dadurch das Wachstum und die Reifung der übrigen Follikel beeinflußt wird. Man könnte das Corp. follic. als eine Art Hemmungskörper bezeichnen, bei dessen Rückbildung erst der übrige Follikelapparat wieder in volle Funktion treten kann. Bekanntlich zeigen in der Gravidität alle noch vorhandenen Reste von Corp. lut. menstruationis mehr oder weniger deutliche Wachstumserscheinungen, während die Reifung der Follikel für die Dauer der Schwangerschaft stark verlangsamt oder ganz aufgehoben ist. Auch hier besteht also eine gewisse Gegensätzlichkeit. Jedenfalls glaube ich, daß zunächst einmal die lokalen Wirkungen des Corp. lut. geklärt werden müssen, ehe man sich allzu theoretisch mit den Allgemeinwirkungen desselben beschäftigt.

Damit hätte ich alles gesagt, was ich zu dem Problem der Ovulation sagen wollte. Ich wende mich nun dem Menstruationsvorgange zu. Seit den gründlichen Untersuchungen von Hitschmann u. Adler, welche durch die Beobachtungen von Schickele, Schröder, Robert Meyer u. a. bestätigt und erweitert sind, wissen wir heute, daß die Schleimhaut der Uterus einen regelmäßigen Zyklus morphologischer Veränderungen durchläuft, die mit der jedesmaligen Menstruation ihren Höhepunkt erreichen. Ich brauche diese Veränderungen hier nicht eingehender zu schildern, weil ich nachher an der Hand von Bildern kurz darauf zurückkommen werde. Wir wollen zunächst bei der Menstruation selbst stehen bleiben und uns fragen, welche Abschnitte des Genitalschlauches an der Menstruation beteiligt sind. Da wir vorhin gehört haben, daß der Eierstock, jedenfalls das Corp. follic. und selbst die älteren Corpora lutea an jedem einzelnen Menstruationsvorgang beteiligt sind, so sollte man vermuten, daß auch der ganze übrige Genitalschlauch daran teilnimmt. Das ist wohl insofern richtig, als die menstruelle Blutüberfüllung die ganzen Beckenorgane trifft. Wenn man aber unter Menstruation den charakteristischen Blutungsvorgang und eigenartige Ausscheidung versteht, so wird man sehr leicht feststellen können, daß nur ein bestimmter Abschnitt des Genitalschlauchs, nämlich das Corpus uteri Sitz des menstruellen Vorganges ist. Bekanntlich unterscheiden wir

am Uterus drei Abschnitte: das eigentliche Corpus mit seinen reichlichen Drüsen bestimmten Charakters, den Isthmus mit etwas niedrigerer Schleimhaut und spärlicheren Drüsen, die im übrigen den Corpusdrüsen gleichen, und endlich den Cervixabschnitt mit seinen besonderen Schleimdrüsen. Ich halte diese Dreiteilung des Uterus für sehr wichtig, weil eben normalerweise nur die Corpusschleimhaut an den menschlichen Menstruationsvorgängen, aber auch an den Vorbereitungen der Schwangerschaft, wie wir noch hören werden, beteiligt ist, während der Isthmus sich mehr passiv verhält und erst recht der Cervixkanal. Man kann den Isthmus am besten mit der Tube vergleichen. Auch diese verhält sich in der Regel sowohl bei der Menstruation wie bei der Gravidität passiv oder macht nur solche Veränderungen durch, welche als Begleiterscheinungen und Folgeerscheinungen bezeichnet werden müssen, aber niemals den charakteristischen Ausdruck der typischen Schwangerschaftsreaktion zeigen, wie wir ihn bei der Corpusschleimhaut sehen.

Ist nun der menstruelle Vorgang in der Regel auf die Corpusschleimhaut beschränkt, so fragt sich, welchen Umfang menstrueller Zerstörung die Uterusschleimhaut dabei eingeht. Ehe wir diesem Problem näher treten, müssen wir jetzt den menstruellen Zyklus der Schleimhautveränderungen am Corpus uns kurz vor Augen führen. Zur Zeit, wo der Follikel platzt und das Ei entläßt, befindet sich die Corpusschleimhaut im sogenannten Ruhestadium. Die Zerstörungen, welche die vorausgehende Menstruationsperiode gesetzt hat, sind wieder ausgeglichen; die Schleimhaut bereitet sich von neuem für die Aufnahme eines Eies vor. Diese Vorbereitung zeigt sich zunächst in einer stärkeren Mucinkörnerbildung in den Drüsenepithelien, wodurch diese an Größe und Umfang zunehmen. Allmählich setzen auch Veränderungen am Zwischengewebe ein, welche zu der charakteristischen prämenstruellen Schwellung überleiten. Die letztere gewinnt ihren eigenartigen Ausdruck in den letzten acht Tagen vor der zu erwartenden Menstruation. Die in der Ruheperiode etwa 2,5 bis 3,0 mm dicke Schleimhaut schwillt jetzt auf 3,5 bis 4,6 mm an. Dabei zeigt sich eine sehr charakteristische Dreiteilung derselben, die besonders durch das Drüsenbild gekennzeichnet ist. Während die basalen Abschnitte der Drüsen so gut wie unverändert sind, zeigen die mittleren Abschnitte der Drüsen eine sehr deutliche Erweiterung mit feinen kapillären Erhebungen und hohem sekretgefüllten Epithel, wodurch diese ganze Schicht sieb- oder schwammartig durchlöchert erscheint und deswegen auch als spongiöse Schicht bezeichnet wird. — Darüber liegt die sogenannte Compacta, welche vorwiegend aus gewucherten Stromazellen besteht, nur hier und da von Drüsenausführungsgängen durchbrochen wird. Die Bezeichnungen Spongiosa und Compacta sind allerdings mehr für die Schwangerschaftsveränderungen der Schleim-

haut im Gebrauch, wo sich durch weitere deziduale Schwellung der Stromaelemente und erhöhtes Wachstum der Drüsen die Dreiteilung der gewucherten Schleimhaut noch klarer präsentiert. Es unterliegt aber gar keinem Zweifel, daß die prämenstruelle Schwellung nichts anderes als das erste Stadium oder das Vorstadium der dezidualen Schwellung ist, so daß wir mit vollem Recht die Bezeichnung Compacta, Spongiosa und Basalis auch auf die prämenstruell geschwollene Schleimhaut übertragen können. Ich möchte schon hier bemerken, daß Schroeder für die Spongiosa und Compacta zusammen den neuen Ausdruck Functionalis geprägt hat, um damit anzudeuten, daß es diese beiden Schichten sind, welche, seiner Meinung nach, sowohl in der Menstruation wie auch bei der Geburt am Ende der Schwangerschaft mehr oder weniger vollständig zerstört und von der Basalis aus neu ersetzt werden. Damit komme ich gleich zu der wichtigen Frage, was wird nun von der prämenstruell geschwollenen Schleimhaut während des Menstruationsprozesses zerstört? Dicht, ehe die Menstruation einsetzt, macht die Schleimhaut infolge der plötzlich zunehmenden Hyperämie und Durchtränkung eine weitere Schwellung auf etwa 7,5—8,0 mm durch, d. h. sie verdickt sich auf das Zwei- bis Dreifache der ruhenden Schleimhaut. Mit dem Eintreten der Menstruation sinkt der Durchmesser der Schleimhaut schnell ab und beträgt nach derselben durchschnittlich nur 0,5 bis 0,8 mm nach den Angaben von Schroeder. Es hat also zweifellos ein enormer Substanzverlust stattgefunden. Worauf ist dieser zurückzuführen? Während man ursprünglich zu der Zeit, als man noch gezwungen war, die Uterusschleimhaut am Leichenmaterial zu untersuchen, annahm, daß bei der Menstruation sehr umfangreiche Schichten der Schleimhaut zerstört würden, hat man sich später bei besseren Konservierungsmethoden des Organs und bei der Möglichkeit, operativ gewonnene Uteri zu untersuchen, scheinbar davon überzeugt, daß die Substanzverluste sehr geringe seien. Man fand das Oberflächenepithel gut erhalten und führte die Leichenbefunde auf kadaveröse Veränderungen zurück. Gewiß mit Recht. Man vergaß aber, daß man die Uteri gewöhnlich erst mehrere Tage nach Ablauf der Menstruation zu Gesicht bekam, da in der Menstruation selbst selten operiert wurde. So konnten inzwischen allerlei Regenerationsprozesse eingesetzt haben, die dann eine unveränderte Schleimhaut vortäuschten. Erst in den letzten Jahrzehnten, in denen man noch während der Menstruation Uteruseingriffe vornahm, gelangte man zu einem einwandfreien Material. Die verschiedenen vorliegenden Untersuchungen, insbesondere wiederum diejenigen von Schroeder, zeigen nun, daß bei der Menstruation ein erheblicher Teil der Schleimhaut vernichtet wird. Durch Auffangen des Menstrualblutes konnte man feststellen, daß in der Regel am ersten Tag, seltener am zweiten, fast niemals

später kleine makroskopisch erkennbare Fetzchen sequestrierter Uterusschleimhaut abgehen (E. von der Leyen, Lindner, Sekiba). Nach der histologischen Untersuchung dieser ausgestoßenen Fetzchen können wir uns ein ungefähres Bild von der Art des Menstruationsvorganges machen. Während man früher glaubte, daß bei der Menstruation nur eine Durchblutung der oberflächlichen Schichten mit partieller Zerreißung der Epitheldecke stattfindet, müssen wir heute feststellen, daß die mächtige Hyperämie der Uterusschleimhaut im Beginn der Menstruation sehr bald von einer Stase gefolgt wird, welche zu mehr oder weniger ausgedehnten Durchblutungen der Schleimhaut und zu einer fast völligen Nekrobiose bestimmter Schichten führt. Auffallend lange erhalten sich in diesem absterbenden Gewebe die Drüsenepithelien. Während des Einsetzens der menstruellen Zirkulationsstörung kommt es auch zu einer reichlichen Auswanderung lymphozytärer und leukozytärer Elemente, wie man sehr leicht an der positiven Oxydase-Ra. nachweisen kann. Die Menstruation wird also von einer weitgehenden Nekrobiose der Schleimhaut eingeleitet, die nekrobiotische Schicht wird unter fortdauernden Blutungen abgestoßen. Es handelt sich also bei der Menstruation nicht um eine oberflächliche Desquamation, sondern um eine richtige Sequestration.

Es fragt sich nur, wie tief dieser Sequestrationsprozeß reicht. Nach Schroeder, der wohl die größten Erfahrungen auf diesem Gebiete besitzt, soll er die ganze Compacta und Spongiosa, d. h. das was er als Functionalis bezeichnet, umfassen. Unsere eigenen Untersuchungen, die ich durch Herrn Dr. Sekiba anstellen lassen konnte, haben insofern zu einem etwas abweichenden Resultate geführt, als wir annehmen müssen, daß sich die Verhältnisse bei den einzelnen Frauen individuell verschieden gestalten. Es gibt solche, welche sehr reichlich gröbere Gewebsfetzen und solche, welche kaum erkennbare Partikelchen verlieren. Nach unseren histologischen Untersuchungen müssen wir annehmen, daß diese makroskopische Verschiedenheit allerdings nicht so sehr auf eine verschiedene Dicke der nekrobiotischen Schicht, als vielmehr auf eine geringere oder stärkere Zertrümmerung derselben zurückzuführen ist. Nimmt man alle histologischen Untersuchungen zusammen, so ergibt sich insofern ein mehr gleichmäßiges Resultat, als im wesentlichen die Compacta und die angrenzenden Schichten der Spongiosa nekrobiotisch werden. Wir glauben, daß der größere Teil der Spongiosa stehen bleibt und nicht mit zerstört wird. Wir würden daher in Abweichung von Schroeder nur die Compacta als die eigentliche Functionalis bezeichnen, dagegen nicht die Spongiosa; aber darin stimmen wir mit Schroeder durchaus überein, daß mindestens die ganze Compacta, bei einigen Frauen vielleicht auch

größere Teile der Spongiosa, dem nekrobiotischen Prozeß der Menstruation zum Opfer fallen.

Es ist nun von besonderem Interesse, den Wiederaufbau der Schleimhaut nach der Menstruation zu verfolgen. Das ist schon vielfach geschehen. Die Ergebnisse der Autoren lauten übereinstimmend. Etwa am 7. Tag nach der Menstruation ist die Schleimhaut wieder epithelisiert, und nach weiteren acht Tagen ist sie wieder zu ihrer ursprünglichen Dicke angewachsen. Dann beginnt mit dem neuen Follikelsprung auch der neue Entwicklungsgang. Da an dem ganzen Wiederaufbau der Schleimhaut auch die feineren Strukturen, insbesondere das Gitterfasersystem beteiligt sein müssen, so habe ich durch Herrn Dr. Sekiba genauere Untersuchungen darüber anstellen lassen. Es haben sich dabei sehr eindrucksvolle Bilder ergeben, die ich Ihnen in der Projektion zeigen möchte. Ich zeige Ihnen (Lichtbild 1) zunächst eine frisch regenerierte Schleimhaut vom 7. Tage nach Beginn der Menstruation, die auf Gitterfasern gefärbt worden ist (Fig. 5). Sie sehen, daß der alten Schleimhaut, welche durch das wirre Netzwerk grober Gitterfasern gekennzeichnet ist, eine von Gitterfasern freie neugebildete Gewebsschicht aufliegt, die aber bereits von einem regelmäßigen Epithelbelag überzogen ist. Diese gitterfasernfreie Schicht, die ich als Regenerationsschicht bezeichnen möchte, ist ein sehr charakteristisches Merkmal frisch menstruierter Uterusschleimhäute. Diese Regenerationsschicht wird erst ganz allmählich, und zwar von der alten Schleimhaut her mit neuen Gitterfasern durchsetzt. Die Lichtbilder 2 und 3 stammen von einer Uterusschleimhaut acht Tage nach Beginn der Menstruation (Fig. 6 u. 7). Sie zeigen sehr deutlich die allmähliche Durchsetzung der Regenerationsschicht mit Gitterfasern, die subepitheliale Schicht ist noch mehr oder weniger frei davon. In dem Lichtbild 4, welches vom 10. Tage nach Einsetzen der Menstruation stammt, sehen Sie, wie das Gitterfasernnetz bereits die Epitheldecke erreicht hat. Die ganze Regenerationsschicht ist jetzt von feinen Gitterfasern durchsetzt. Trotzdem kann man auch jetzt noch, wie das Lichtbild 5 vom 11. Tage nach



Fig. 5 (Lichtb. 1). Uterusschleimhaut 7 Tage nach Beginn der Menstruation. Regenerationsschicht ohne Gitterfasern (nach Sekiba).

Einsetzen der Menstruation zeigt, sehr deutlich den Unterschied zwischen der alten Schleimhaut und der sich neubildenden Schleimhaut erkennen. Während die alte Drüsenschicht von einem dichten Gewirre ziemlich grober Gitterfasern aufgebaut ist, ist die neue Drüsenschicht ganz locker gebaut. Diese neue Drüsenschicht nimmt durch eigenes Wachstum an Dicke zu und wandelt sich mehr und mehr in die neue Compacta und angrenzende Spongiosaschicht um. Etwa am 15. Tage nach Einsetzen der Menstruation hat die Schleimhaut den Höhepunkt der Regeneration erreicht. Lichtbild 6 zeigt Ihnen ein solches Bild. Der Unterschied zwischen der Regenerationsschicht und der alten Schleimhautschicht ist so gut wie verschwunden. Dichte und



Fig. 6 (Lichtb. 2). Uterusschleimhaut 8 Tage nach Beginn der Menstruation. Beginnende Durchsetzung der Regenerationsschicht mit Gitterfasern (nach Sekiba).

Fig. 7 (Lichtb. 3). Uterusschleimhaut 18 Tage nach Beginn der Menstruation. Beginnende Durchsetzung der Regenerationsschicht mit Gitterfasern (nach Sekiba).

Stärke der Gitterfasern ist jetzt fast überall gleich. Nur die Anordnung der neugebildeten Gitterfasersysteme ist noch nicht überall funktionell dem alten System eingegliedert. Kaum ist das geschehen, so setzt schon die neue Vorbereitungsperiode ein. Sie beginnt mit einer von der Oberfläche nach der Tiefe hin langsam zunehmenden Auflokerung des Gitterfasersystems. Dadurch entsteht von neuem eine Trennung zwischen den oberen und unteren Schichten, wie das (vgl. Lichtbild 7) vom 20. Tage post menstruationem deutlich sichtbar ist. In der letzten Woche beginnt dann die starke Erweiterung und Schlängelung der Drüsen, wie das im Lichtbild 8 vom 24. Tag und Lichtbild 9 vom 26. Tag p. m. gut zu erkennen ist. Jetzt setzt die Menstruation ein und zerstört unter Nekrobiose die oberflächlichen Schichten der Compacta und der Spongiosa; erhalten bleibt nur das untere $^2/_3$ der Spongiosa und die Basalis, aus welcher dann von neuem das funktionstüchtige

Schleimhautgewebe hervorwächst. Wir sehen also, daß wir sehr wohl mit Schroeder eine Functionalis und eine Basalis unterscheiden können, wenn auch die Meinungen über die Grenzzone zwischen den beiden Abschnitten noch auseinandergehen. Ich möchte es außerdem für richtiger halten, die nach der Menstruation sich neubildende Schicht bis zur Mitte des Intervalls als Regenerationsschicht von der in der zweiten Hälfte des Intervalls sich eigentlich erst entwickelnden Funktionsschicht zu unterscheiden. Die Funktionsschicht zeigt uns an, daß eine frische Follikelruptur mit Ausstoßung eines befruchtungsfähigen Eies stattgehabt hat, und daß die Schleimhaut sich zur Aufnahme des Eies für den Fall seiner Befruchtung vorbereitet. Die Regenerationsschicht deutet uns an, daß soeben ein Ei seinen Untergang gefunden hat und durch den Menstruationsprozeß für den übrigen Körper wirkungslos gemacht worden ist. Beide Strukturen, sowohl die Funktionsschicht wie die Regenerationsschicht mit ihrem besonderen eigenartigen Aufbau sind uns also für die klinische Diagnose sehr wichtig. Finden wir z. B. eine ruhende Uterusschleimhaut, so wissen wir zwar, daß noch keine neue Follikelruptur eingetreten ist oder jedenfalls nicht längere Zeit zurückliegt, sonst würde die charakteristische prämenstruelle Schwellung und die Ausbildung einer Funktionsschicht eingetreten sein. Wir wissen aber nicht, ob eine Menstruation in letzter Zeit vorausgegangen ist, wenn wir nicht die Schleimhaut gerade mit der Gitterfasernmethode genauer untersuchen. Finden wir dagegen eine deutliche Regenerationsschicht mit noch schlecht entwickelten Gitterfasern oder einem funktionell nicht gleichmäßig eingeordneten Gitterfasernsystem, so können wir daraus schließen, daß in letzter Zeit Zerstörungen der Uterusschleimhaut stattgefunden haben. Ist diese Regenerationsschicht ziemlich gleichmäßig angeordnet, so unterliegt es bei genügender Berücksichtigung der klinischen Anamnese, welche andere Eingriffe ausschließt, keinem Zweifel, daß hier ein Menstruationsprozeß in letzter Zeit stattgefunden haben muß. Finden wir aber eine ruhende Uterusschleimhaut mit voll ausgebildetem, gleichmäßig durch die ganze Schleimhaut entwickeltem Gitterfasersystem ohne jede Spur von Schichtung, so können wir daraus mit größter Wahrscheinlichkeit den Schluß ziehen, daß die Frau in letzter Zeit keinen menstruellen Zerstörungsprozeß an ihrer Schleimhaut durchgemacht hat.

Ich zeige Ihnen hier in Lichtbild 10 das Präparat einer Frau mit sechsmonatlicher Amenorrhöe (Fig. 8). Sie können hier sehr deutlich den ganz gleichmäßigen Aufbau der Schleimhaut und das Fehlen jeder Regenerationsschicht erkennen. Wir haben diesen Befund in allen gleichartigen Fällen erheben können. Es ist selbstverständlich, daß die Regenerationsschicht nur in der Fruchtbarkeitsperiode der Frau

vom ersten Eintreten der Menses an bis zur Menopause beobachtet werden kann. Vorher, wie besonders nachher, ist die Uterusschleimhaut ganz gleichmäßig von Gitterfasern durchsetzt und läßt keine Schichtung erkennen.

Die genaue Kenntnis des Aufbaues der Regenerationsschicht ist aber nicht nur nötig, um solche Uteri, die kürzlich noch menstruiert haben, von solchen, die sich in einer Periode der Amenorrhöe befinden, zu unterscheiden, sondern bietet uns auch Anhaltspunkte für die Beurteilung pathologischer Prozesse.

Lichtbild 12 zeigt Ihnen die Schleimhaut eines myomatösen Uterus. Wir finden hier bekanntlich auch Hypertrophien der Schleimhaut, die aber mit den prämenstruellen Schwellungen nichts zu tun haben, sondern auf einer mehr gleichmäßigen ödematösen Durchtränkung und Hyperplasie der Gewebsbestandteile beruhen. In solchen Fällen wird die Regenerationsschicht infolge des Ödems noch blasser als sonst erscheinen, aber doch einen regelmäßigen Wiederersatz der Gitterfasern erkennen lassen. Ganz anders gestaltet sich das Bild, wenn infektiös-entzündliche Prozesse das Endometrium treffen. Schroeder hat besonders darauf hingewiesen, daß bei gonorrhoischen Infektionen der Wiederaufbau der Functionalis erhebliche Störungen erleiden kann. Auch wir konnten feststellen, daß insbesondere bei gonorrhoischer Infektion keine richtige Regenerationsschicht gebildet wird; vielmehr bleibt die Gitterfaserbildung in der obersten subepithelialen, von Plasmazellen und Leukozyten durchsetzten Schicht aus. Die ganze Regenerationsschicht erreicht nicht die Stärke, die sie erreichen müßte. Es ist durchaus verständlich, daß hier auch der Menstruationsprozeß Störungen erleiden muß. Wie weit bei Ausheilung solcher infektiös-entzündlich veränderter Schleimhäute endgültige Narbenbildungen zurückbleiben, ist eine Frage für sich. Auffallend ist ja, daß bei den gewöhnlichen Regenerationsprozessen kein Pigment in der Uterusschleimhaut bei der Resorption der ergossenen Blutmassen gebildet wird. Dagegen findet man unter pathologischen Bedingungen nicht selten Fälle, wo statt der Regenerationsschicht mit zierlichem Gitterfasersystem eine richtige grobfaserige Narbe mit Pigmentablagerung gefunden wird. Worauf diese Narbenbildungen zurückzuführen sind, kann ich nicht sagen.

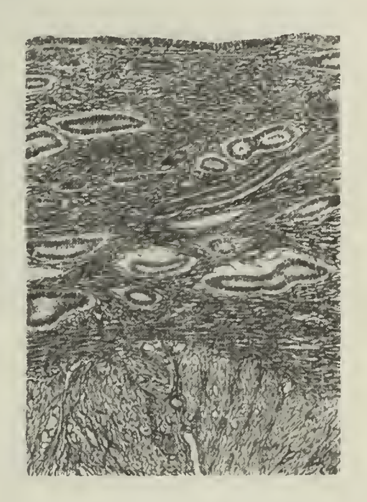


Fig. 8 (Lichtb. 10). Uterusschleimhaut bei 6monatiger Amenorrhöe. Überall gleichmäßig stark entwickeltes Gitterfasersystem.

Wir sehen jedenfalls, daß das genauere Studium der Uterusschleimhaut in den einzelnen Phasen des menstruellen Zyklus uns allerlei Handhaben für die Diagnostik besonderer Krankheitszustände an der Schleimhaut liefert. Besonders wichtig scheint es mir, die Schleimhautbilder mit den Funktionsstörungen des Ovariums in Beziehung zu setzen. Wir sind heute alle davon überzeugt, daß die erdrückende Mehrzahl aller Menstruationsstörungen nicht in Veränderungen der Uterusschleimhaut, sondern in Veränderungen des Follikelapparates bzw. des Gesamtorganismus ihre Ursache haben. Wir unterscheiden bekanntlich eine Hypo- und Hypermenorrhöe, wenn die Blutung zu schwach oder zu stark auftritt, eine Oligo- oder Polymenorrhöe, wenn die Blutungen in zu langen oder zu kurzen Intervallen wiederkehren, und eine Metrorrhagie, wenn die Blutungen ganz unregelmäßig und unabhängig von dem menstruellen Zyklus eintreten. Wie aber stehen nun diese Anomalien der Uterusblutungen mit den Funktionsstörungen des Ovariums in Verbindung? Es ist bis jetzt nicht möglich gewesen, sichere morphologische Unterlagen für irgendwelche gesetzmäßigen Beziehungen zu finden. Man glaubt allerdings, die überstürzte oder die verzögerte Menstruation mit einer überstürzten gleichzeitigen Reifung vieler Follikel, einer Art kleinzystischen Degeneration des Ovariums oder umgekehrt mit einer verlangsamten Reifung der Follikel in Verbindung bringen zu müssen. Daran mag gewiß etwas Wahres sein; denn Ovulation und Menstruation stehen ja sicher in Beziehung. Allerdings kann Ovulation ohne Menstruation, aber wohl kaum Menstruation ohne Ovulation verlaufen. Noch schwieriger ist die Erklärung der Metrorrhagien, der sogenannten Metropathia haemorrhagica. Hier soll die auffallend lange Persistenz der einzelnen reifenden Follikel, das Ausbleiben der Follikelruptur, die fehlende Bildung der Corpora lutea einen dauernden Reiz auf die Uterusschleimhaut ausüben, ohne daß die richtige menstruelle Entlastung derselben zustandekommt. So soll das Bild der glandulären Hyperplasie entstehen, wie wir es so häufig vor Beginn der Menopause und beim Einsetzen derselben an der Uterusschleimhaut sich entwickeln sehen. An solchen Schleimhäuten, die ja ein besonders reichliches Material für Curettage ergeben, findet man, wie Schroeder richtig beschreibt, auffallend häufig ausgedehnte Nekrosen der Schleimhaut. Auch ich habe diese wiederholt gefunden. Man gewinnt ganz den Eindruck, als wenn der nekrobiotische Prozeß, welcher die Menstruation an der Schleimhaut hervorruft, zwar eingeleitet aber nicht bis zu seinem Ende durchgeführt worden wäre. Es tritt das nicht ein, was für die normale Menstruation das Gesetzmäßige ist, nämlich die Demarkation. So verblutet sich sozusagen die Schleimhaut an diesem unvollkommenen Demarkationsprozeß.

Es gibt aber auch unregelmäßige Blutungen oder abnorm ver-

längerte Menstruationen bei jüngeren Personen, bei denen das histologische Bild der Uterusschleimhaut das überraschende Resultat ergibt, daß überhaupt keine prämenstruelle Schwellung eingetreten ist. Die Schleimhaut hat sozusagen auf die Ovarialtätigkeit nicht reagiert; aber es ist doch möglich, daß solche Blutung einen ganz anderen Ursprung hat als das Ovarium. Jedenfalls kann man mit Sicherheit sagen, daß es sich nicht um eine gewöhnliche Menstruationsblutung handelt, weder um eine unzeitige, noch um eine abnorm verlängerte, da das typische Bild der menstruellen Veränderungen fehlt.

Wir stehen hier erst am Anfang neuer systematischer Untersuchungen, welche uns einen tieferen Einblick in die Beziehungen von Menstruation und Ovulation gewähren sollen. Dazu gehört freilich ein großes Material, und zwar nicht nur von Uterusschleimhaut oder von Ovarien allein, sondern eben von den beiden zusammengehörigen Organen zugleich. Ich bin aber überzeugt, daß auch hier das so wichtige Studium der Funktion und der hormonalen Leistungen des Ovariums, wie überhaupt die Erkenntnis seiner beherrschenden Stellung in der Beeinflussung des übrigen Genitalapparates nur durch gründliche morphologische Studien auf eine gesicherte Basis gestellt werden kann. Dabei wird der pathologische Anatom niemals vergessen, welche große Anregung er der experimentellen Biologie und insbesondere der Klinik verdankt.

Literatur.

Schroeder, R., Lehrbuch d. Gynäkologie. Leipzig 1922.

Straßmann, E., Warum platzt der Follikel? Arch. f. Gynäkologie, Bd. 119. 1923.

Sekiba, D., Zur Morphologie und Histologie des Menstruationszyklus. Arch. f. Gynäkologie, Bd. 121. 1923,

Rühl, A., Regelmäßigkeit im Wechsel der Ovarialfunktion. Arch. f. Gyn., Bd. 124. 1925.

VII.

Das retikulo-endotheliale System.

Als Landau und ich im Jahre 1913 den Vorschlag machten, eine bestimmte, im Organismus der Säugetiere weit verbreitete Zellart zu einem System, dem retikulo-endothelialen Zellapparat zusammenzufassen, zogen wir nur die Schlußfolgerung aus einer großen Summe von Einzelbeobachtungen früherer Forscher, über deren Wert und Wichtigkeit wir uns durch eigene Untersuchungen genügend hatten unterrichten können.

Beschränken wir unsere Ausführungen auf den Menschen und die bekannten Versuchstiere, so hatten schon seit längerer Zeit die von Ranvier 1893 als Klasmatozyten beschriebenen Zellen des lockeren Bindegewebes, besonders des Netzes, die Aufmerksamkeit der Forscher auf sich gezogen. Er beschreibt sie als vielfach verästelte Zellen mit ovalem Kern und feingekörntem Protoplasma. Teile der Fortsätze können sich von der Zelle lösen und finden sich zerstreut in den Maschen des Bindegewebes. Freilich leugnet er noch ihre amöboide Natur und glaubt an ihre Abstammung von den aus den Gefäßen auswandernden Leukozyten (Lymphozyten), wie sie sich auch bei entzündlicher Reizung wieder in Leukozyten zurückverwandeln können. Die lymphozytären Wanderzellen sind nach Ranvier nicht bloß Phagozyten, sondern Träger von Nährsubstanz, die sie an bestimmten Stellen, besonders unter dem Einfluß der Entzündung durch Selbstzerfall preisgeben.

Während Ranvier seine Klasmatozyten nur als ein Umwandlungsprodukt der Leukozyten ansah, machte Marchand 1897 die wichtige und für alle Zeiten grundlegende Entdeckung, daß es sich hier nicht um ausgewanderte Blutzellen, sondern um Zellen des Bindegewebes, und zwar in erster Linie des adventitiellen Bindegewebes handelt. Diese Zellen werden besonders bei entzündlicher Reizung zu den schon von Metschnikoff beschriebenen Makrophagen. Sie können sich andererseits in lymphozytenähnliche, ja vielleicht in leuko-

zytenähnliche Elemente, d. h. in alle Arten von Blutzellen umwandeln und sich durch Einwanderung in die Gefäße an der Bildung der Blutzellen beteiligen. Er nennt sie deswegen leukozytoide Zellen, und leitet sie von Saxers primären Wanderzellen ab.

Die Herkunft dieser Zellen ist immer wieder lebhaft diskutiert worden. Durch die Mitteilungen von Dominici, Renaut, Maximow wurde das Problem weiter gefördert. Es handelt sich um eine besondere Zellart des Bindegewebes, welche genetisch von mesenchymalen Wanderzellen abzuleiten ist und sich zu mehr oder weniger seßhaften Zellen des Bindegewebes, besonders der Gefäßadventitien umbildet (Renauts rhagiokrine Zellen, Dominicis cellules lymphoconjunctives, ein Teil der Maximowschen Polyblasten).

Strittig blieb die Frage, ob sie sich nur aus sich selbst vermehren oder nur aus ursprünglich ausgewanderten Lymphozyten entstehen können. Sie ist im Sinne Marchands entschieden worden. Es handelt sich um eine mesenchymale, auch später histiogene und nicht hämatogene, zur Wanderung befähigte Zellart. Ebenso strittig blieb ihre weitere Umwandlungsfähigkeit. Konnte sie sich zu fixen Bindegewebszellen, zu gewöhnlichen weißen Blutkörperchen (Lymphozyten, Leukozyten), zu Plasmazellen, typischen Mastzellen umwandeln? Damit hing aber die Frage der Spezifizität dieser Zellen, ihre Zusammenfassung zu einem System aufs engste zusammen.

Ehe wir uns dieser Frage zuwenden, muß noch die der Ausbreitung dieser Zellart kurz berührt werden. Schon Ranvier, ebenso Marchand und alle anderen Untersucher weisen auf die weite Verbreitung dieser Zellen im Bindegewebe hin. Freilich betonen sie die stärkere Anhäufung an bestimmten Stellen, so in den Ranvierschen taches laiteuses des Netzes, in den adventitiellen Scheiden der Gefäße. Überall wird ihre Beziehung zu den Makrophagen Metschnikoffs hervorgehoben. Sie werden mit diesen identifiziert. Im V. Kapitel seines bekannten Werkes über die Immunität, in welchem er seine vergleichende Entzündungslehre vom Jahre 1892 kurz zusammenfaßt, bespricht Metschnikoff eingehend die Makrophagen. Für mich ist dieses Kapitel immer eines der wichtigsten in der ganzen Lehre der Defensiv- oder entzündlichen Reaktionsprozesse gewesen. Dort unterscheidet Metschnikoff scharf die beweglichen amöboiden Zellen des Blutes von den fixen amöboiden Zellen des übrigen Körpers. Er schreibt den letzteren, trotz ihrer Fixierung im Bindegewebe, die Fähigkeit der amöboiden Gestaltsveränderung und der Aufnahme fremder und körpereigener Elemente zu. Zu ihnen rechnet er: die Nervenzellen, die großen Zellen der Milzpulpa und der Lymphknoten, bestimmte endotheliale Zellen, die Zellen der Neuroglia

und endlich gewisse Zellen des Bindegewebes überhaupt. Alle diese Zellen können — und das ist ihr Hauptmerkmal — phagozytieren. Mit Ausnahme der Nervenzellen gehören alle anderen Zellen dem Mesoblast an. Daß die Ganglienzellen als Phagozyten dienen können, beweist er an der Aufnahme der Leprabazillen durch dieselben. Er diskutiert dort auch die Zugehörigkeit der sogenannten Staubzellen der Lunge und der Kupfferschen Sternzellen zu den Makrophagen. Er betont dabei ausdrücklich, daß nicht alle jungen beweglichen Zellen ohne weiteres phagozytieren. Er schließt hier bereits die beweglichen Lymphozyten ausdrücklich von diesen Zellarten aus. Ich habe das unter Hinweis auf diese Stelle mehrfach betont. Nur die großen Mononukleären des Blutes und der Lymphe sind nach Metschnikoff mit den übrigen Makrophagen in Beziehung zu setzen. Wir sehen also, daß Metschnikoff der erste ist, welcher — wenn auch nicht ausdrücklich — so doch im Grunde von einem System im Körper zerstreuter Zellen spricht. Er nennt dasselbe das System der Makrophagen. Ob die von Metschnikoff hier genannten Zellen wirklich funktionell zusammengehören, ist die zweite wichtige Frage, die Frage nach der Begrenzung des Systems. Sie hängt auf das innigste mit derjenigen nach der Spezifizität zusammen. Denn nur auf Grund ganz bestimmter morphologischer oder physiologischer Eigenschaften wird man Zellen zu einem System zusammenfassen dürfen.

Ist wirklich aber die Phagozytose gröberer Fremdkörper (Parasiten, Zellen, Zellprodukte) das charakteristische Merkmal? Wir lassen hier die beweglichen Mikrophagen, die Leukozyten, ganz außer Betracht. Daß gelegentlich alle möglichen Zellen gröbere Fremdkörper in sich aufnehmen, d. h. als Makrophagen erscheinen können, ist bekannt. So werden rote Blutkörperchen von den Leberzellen phagozytiert, die absterbenden Nierenepithelien von den noch gesunden, die scholligen Zerfallsprodukte der Muskelfasern von den Myoklasten, die Bestandteile der degenerierenden Nerven von den Schwannschen Zellen, diejenigen einer Gehirnerweichung von den Gliazellen. Es gibt kaum eine fixe Zelle des tierischen Organismus, welche nicht imstande wäre, unter Umständen andere Zellen, Fremdkörper, Parasiten in sich aufzunehmen. Sind sie deswegen funktionell gleichwertig? Nicht im geringsten. Also muß man nach anderen Merkmalen suchen. Die Phagozytose ist nur eine bei den uns hier beschäftigenden Zellen ganz besonders stark ausgeprägte Eigenschaft. Die Intensivität, die Häufigkeit der Phagozytose ist hier das Entscheidende. Deshalb bringt schon Metschnikoff die Kupfferschen Sternzellen mit den Pulpazellen der Milz, den Zellen der Lymphknoten und des großen Netzes in nahe Beziehung, weil sie alle so häufig weiße und rote Blutkörperchen in sich schließen. Allerdings hält Metschnikoff die Kupfferschen

Sternzellen noch größtenteils für in die Leber eingewanderte Makrophagen der Bauchhöhle. Er weist bereits darauf hin, daß sie in die großen Gefäße eindringen und schließlich im Herzblut gefunden werden können. Auf Grund seiner Versuche behauptet Metschnikoff auch das Vorkommen dieser Makrophagen in dem subkutanen Bindegewebe. Damit wäre, wenn man noch die Reticulumzellen des Knochenmarks hinzunimmt, ein Kreis von Zellen umschlossen, deren besondere Aufgabe es ist, schon physiologischerweise, erst recht unter pathologischen Verhältnissen, die im Körper zugrunde gehenden weißen und roten Blutkörperchen in sich aufzunehmen und sie zu verarbeiten. Man könnte, wie es Metschnikoff andeutet, von einem Verdauungs- oder Abbausystem für die Blutzellen, von einem Blutabbausystem gegenüber dem Blutbildungssystem sprechen. Daß sich dieser Abbau auch auf die Blutplättchen erstreckt, ist durch spätere Untersuchungen gezeigt worden. Besondere Wichtigkeit gewann aber das Makrophagensystem dadurch, daß Metschnikoff es mit der Schutzkörperbildung in engste Beziehung setzte. Metschnikoff erörtert eingehend, welche verschiedenen Schutzkörper von dem System der Makrophagen gebildet würden und rechnet hierzu vor allem die Makrozytase, die Fixatoren der Hämolysine (Ambozeptoren Ehrlichs), die Agglutinine und Koaguline. Ich habe die darauf bezügliche ältere Literatur in meinem Referat über Ehrlichs Seitenkettentheorie zusammengestellt. Wichtiger erscheint mir der Hinweis, daß bereits Levaditi bei Tieren, die mit Hämolysinen behandelt worden sind, die enorme Anhäufung und Verdauung der Erythrozyten in der Milz nachweisen konnte. Er sieht darin einen Beweis für die Vermutung Sawtschenkos, daß die Fixatoren nicht nur an die roten Blutkörperchen verankert, sondern auch von den Milzzellen absorbiert, und nun diese zur höheren Tätigkeit angeregt werden. Wir finden hier also die verschiedensten Hinweise auf die Antigen bindende und Antikörper erzeugende Tätigkeit des Makrophagensystems. Die Arbeiten dieser Frühperiode in der Lehre vom R.E.S. gründen sich dabei auf die durch alle möglichen Experimente bewiesene Tatsache, daß dem Tierkörper einverleibte Mikrororganismen und Zellen bald von den Mikrophagen, bald von den Makrophagen aufgenommen und im letzteren Fall an dem Ort der Aufnahme und Verdauung auch die stärkste Schutzkörperbildung nachgewiesen werden konnte.

Jedoch war die Beschreibung dieser Zellen mit dieser Blutabbaufunktion und der Antikörperbildung nicht genügend erschöpft, ganz abgesehen davon, daß die eine oder die andere Gruppe, wie z. B. die der Makrophagen der Haut, des Netzes, mancher Lymphknoten nur unter pathologischen Bedingungen die Blutabbaufunktion

ausübten, die Beteiligung an der Schutz- und Gegenkörperbildung im einzelnen schwer zu beweisen war. Man mußte daher weiter nach einem gemeinsamen, für alle Zeiten gültigen und leicht aufzuweisenden Merkmal suchen. Hier sollte nun die vitale Färbung die weiteren Hilfsmittel an die Hand geben.

Schon Ranvier hat versucht, seine Klasmatozyten färberisch darzustellen. Doch ist seine Methode keine sehr glückliche, und die Verwechslungen mit den Mastzellen des Bindegewebes liegen zu nahe und sind auch ihm zweifellos unterlaufen. Der erste, der diese Zellen färberisch vor allen anderen heraushob und ihre weitere Verbreitung im Bindegewebe betonte, war Ribbert. Er wandte zu ihrem Nachweis die Lithionkarminmethode an. Er konnte bereits zeigen, daß außer Nieren und Leber keine anderen Drüsen mit äußerer Sekretion den Farbstoff speichern. Auch die Muskelfasern, Ganglienzellen, Gliazellen bleiben ungefärbt. Die gewöhnlichen Gefäßendothelien verhalten sich in der Regel ablehnend. Positive Resultate erhält man nur an der Leber (Kupffersche Sternzellen), Milz, Knochenmark und in der Nebenniere. Außerdem speichern die Zellen der Milzpulpa, die Sinusendothelien der Lymphknoten, die Reticulumzellen des Thymus. Außer den genannten Endothelien und den Reticulumzellen fand sich der Farbstoff, und zwar in ähnlicher Anordnung, noch in bestimmten Zellen des Bindegewebes. Ribbert schließt seine Betrachtungen über die Karminfärbung gesunder Tiere mit den Worten: „So viel über die Lokalisation der Karminablagerung, an der vor allem von Interesse ist, daß der Farbstoff durchaus nicht in allen Zellen des Körpers, sondern nur in ganz bestimmten wieder erscheint, denen danach eine besondere innige Beziehung zum Karmin zukommt."

Mit Ribbert ist der erste grundlegende Schritt zur genaueren Charakterisierung des Systems getan. Alle Zellen dieses Systems sind durch eine bestimmte feinkörnige Färbung mit dem Lithionkarmin, durch ihre mehr oder weniger verästelte Form ausgezeichnet. Besonders wichtig für uns ist aber Ribberts Hinweis auf die spezifische Speicherungsfähigkeit dieser Elemente gegenüber den vom Blut angebotenen Stoffen überhaupt, nicht nur dem Karmin, sondern auch dem Eisen, den Fetten usw. gegenüber. Mit der künstlichen Speicherung dieser Zellen rückte auch ihre natürliche in eine ganz andere Beleuchtung. Gewiß war schon vor Ribbert für einen Teil dieser Zellen, besonders für die Kupfferschen Sternzellen, das Speicherungsvermögen sowohl korpuskulären wie gelösten Stoffen gegenüber nachgewiesen. Ich erinnere nur an die weit zurückliegenden Versuche von v. Recklinghausen und von Ponfick über die Speicherung des Zinnobers. Übrigens hat Ponfick schon daraufhin die später von Metschnikoff als Makrophagen bezeichneten Elemente untereinander gleich-

gestellt. Was aber fehlte, war eine strengere Scheidung zwischen der eigentlichen Phagozytose korpuskulärer Elemente und der körnigen Niederschlagsbildung gelöster Farbstoffe. Karminkörnchen werden auch von Leukozyten phagozytiert, während das gelöste Karmin niemals von ihnen aufgenommen wird. Das Bemerkenswerteste war also die gleichmäßige körnige Niederschlagsbildung eines gelösten Farbstoffes, der intra vitam in die Zellen eindringen konnte, ohne dieselben irgendwie ernstlich zu schädigen.

Reichte nun diese intravitale feinkörnige Speicherung eines gelösten Farbstoffes wie des Karmins für die Charakterisierung dieser Zellen aus? Vielleicht dann, wenn man die Betonung auf das Wort „gelöster Farbstoff" legt. Es war damit aber nur gesagt, daß diese Zellen auch Flüssigkeiten mit feindispersen Phasen gegenüber ein starkes Anziehungsvermögen zeigen, aber nicht, daß sie es ebenso korpuskulären Elementen gegenüber aufweisen. Kurz: daß es nichts gab, was sie nicht aufzunehmen vermöchten. Man mußte also diese „Speicherung" zur „Phagozytose" in Beziehung setzen. Ribbert hat diesen Vergleich seiner Zellen mit den Makrophagen Metschnikoffs nicht ausdrücklich gezogen und nicht weiter diskutiert.

Erst mit der Einführung neuer Farbstoffe in die Therapie durch Ehrlich gewann das Studium dieser Zellen erneute Bedeutung. Daß auch die Farbstoffe der Benzidinreihe diese Zellen färben, wurde zuerst von Bouffard gezeigt. Derjenige jedoch, der ihre färberische Sonderstellung wieder besonders hervorhob und sie endgültig mit Ranviers Klasmatozyten identifizierte, war Goldmann. Damit hat sich Goldmann um die weitere Erforschung des ganzen Systems das größte Verdienst erworben.

Dadurch war auch die Gleichheit mit den leukozytoiden Zellen Marchands, cellules rhagiocrines Renauts, gewissen Formen der Polyblasten Maximows ausgesprochen und von Goldmann besonders betont. Er hebt dabei ausdrücklich die Übereinstimmung seiner Bilder mit denen, die Ribbert mit der Lithionkarminmethode gewonnen, hervor.

So hatte also die von Ribbert systematisch angewandte vitale Färbung, die von Goldmann auch auf die neu entdeckten Farbstoffe ausgedehnt wurde, ein neues Mittel an die Hand gegeben, das schon von Metschnikoff beschriebene System der Makrophagen viel übersichtlicher und leichter zu studieren. An sich brachten diese Untersuchungen bezüglich der feineren Histologie oder Einteilung dieser Zellen nichts Neues. Die sorgfältigen Beschreibungen Marchands, Renauts, Weidenreichs, Maximows konnten nur bestätigt werden. Auch mit der Funktion dieser Zellen kam man zunächst nicht über die Vorstellungen Metschnikoffs, Ranviers und Renauts

hinaus. Während Metschnikoff in ihnen wichtige Glieder im Verdauungsapparat sah, Träger und Ausscheider von Verdauungsfermenten, Ranvier ihnen die Schlepperdienste für die Verteilung der Nahrungsstoffe zuschob, sprach Renaut diesen im Bindgewebe so verbreiteten Zellen mit ihrem deutlichen Speicherungsvermögen eine Art Sekretion zu. Er glaubte, daß sie sich in fixe Bindegewebszellen umwandeln und dabei ihre sekretorische Fähigkeit verlieren, um sich bei entzündlicher Reizung wieder in bewegliche Zellen mit einem förmlich glandulären Charakter umzuwandeln. Goldmann fühlt sich deswegen im Anschluß an Renaut berechtigt, von einer „inneren Sekretion“ des Bindegewebes zu sprechen.

Wollte man diese Fragen nach der Funktion der Zellen zur Entscheidung bringen, so mußte eine sehr genaue Untersuchung mit möglichst wechselnden Methoden an allen Organen durchgeführt werden. Die Wiederaufnahme der Nierenfunktionsprüfung mit Hilfe des schon von Ribbert erfolgreich angewandten Lithiokarmins durch Suzuki gab Veranlassung, den von Goldmann angeregten Fragen der Unterscheidung histiogener und hämatogener Wanderzellen unter Beteiligung der einzelnen Zellarten am normalen und pathologischen Gewebsaufbau von neuem nachzugehen. Es geschah das durch Kiyono. Andererseits wurden von Tschaschin mit Hilfe der Goldmannschen Färbung neue Beiträge geliefert. Endlich hat Kiyono durch seine Schüler das ganze hier zur Erörterung stehende Zellsystem auch vergleichend-histologisch durcharbeiten lassen. Zusammenfassendere Untersuchungen mit Vitalfärbungen liegen endlich von Cappel und Ciminata vor. Auf Grund des ganzen vorliegenden Materials läßt sich folgendes Ergebnis feststellen:

Die intravitale Färbung mit Lithionkarmin, Pyrrholblau, Trypanblau usw. läßt an bestimmten Zellen der Bindegewebsreihe eine Körnelung auftreten, durch welche sich dieselben ohne weiteres von den meisten Parenchymzellen, von den gewöhnlichen Blutzellen, sowohl der myeloischen wie der lymphatischen Reihe, von den Lymphozyten der Lymphknoten, von den Plasmazellen und Mastzellen unterscheiden lassen. Diese Körnelung ist verschieden grob und verschieden stark. Nach der Feinheit und der Dichte der Körner geordnet, läßt sich eine aufsteigende Reihe farbstoffspeichernder mesenchymaler Elemente darstellen:

1. Die Endothelien der Blut- und Lymphgefäße; sie speichern nur bei besonders hoch getriebener Färbung und nur in Gestalt allerfeinster Körnchen.
2. Die Fibrozyten oder die gewöhnlichen Bindegewebszellen; sie speichern bei genügend starker Färbung in wechselnder Stärke, aber auch ziemlich feinkörnig, sind jedoch leichter zu färben, als die Endothelien.

R.-E. System im weiteren Sinne

R.-E. System im engeren Sinne

3. Die Reticulumzellen der Milzpulpa, der Rindenknötchen und der Markstränge der Lymphknoten und schließlich des sonstigen lymphatischen Gewebes. Sie speichern relativ leicht und stärker als die Bindegewebszellen, bleiben aber an Schnelligkeit und Stärke der Speicherung noch deutlich gegenüber den folgenden Gruppen zurück:
4. Die Retikuloendothelien der Lymphsinus der Lymphknoten, der Blutsinus der Milz, der Kapillaren der Leberläppchen (Kupfferschen Sternzellen), der Kapillaren des Knochenmarks, der Nebennierenrinde, der Hypophyse.
5. Die Histiozyten, wie wir die beweglichen Bewohner des Bindegewebes, die Klasmatozyten Ranviers usw. im Gegensatz zu den Bildnern des Bindegewebes (den Fibroblasten oder Fibrozyten) bezeichnet haben. Sie speichern fast ebenso leicht wie die Gruppe 4, zumal wenn sie sich in einem besonderen Tätigkeitszustand befinden.
6. Die Splenozyten und farbstoffspeichernden Monozyten (Endothelioleukozyten, Bluthistiozyten), welche von den Histiozyten (Gruppe 4) und den Retikuloendothelien (Gruppe 5) ihren Ursprung nehmen.

Wie sollte man nun diese so nahe verwandten Zellarten zusammenfassen? Wir schlugen seinerzeit vor, die Gruppe 1 und 2, die sich entweder garnicht oder nur sehr schwach färben und die sich auch, wie wir noch sehen werden, funktionell anders verhalten als die übrigen Gruppen, ganz auszuschalten. Diese Zellen sind auch die relativ unbeweglichsten, am meisten fixierten.

Dagegen schien es wünschenswert, die Gruppe 3 und 4 wegen ihrer gleichartigen Funktion als Reticulumbildner und Bekleider sinuöser Lymphbluträume unter einem Begriff, nämlich dem des retikulo-endothelialen Systems zusammenzufassen. Dies war um so nötiger, als dieselbe Zelle auskleidende Endothelzelle und gleichzeitig Bildner des Reticulum sein kann, wie bei den Sinusendothelien der Lymphknoten und bei den Kupfferschen Sternzellen, welche man ja als Quelle der Gitterfasern bezeichnet. Die neueren Auffassungen über die synzytiale Natur des Mesenchyms, über die Differenzierung der verschiedenen Fasersysteme (Gitterfasern, Bindegewebsfasern, elastische Fasern) innerhalb des Synzytiums, aus welchem sich die weniger differenzierten Teile (Nucleus und perinukleäres Protoplasma) als freiwerdende Zelle auslösen können (ich verweise auf die Arbeiten von Weidenreich, Downey, O. Ranke, Hueck), lassen die Annahme solcher, mehrfache Funktionen ausübender Retikuloendothelien durchaus berechtigt erscheinen.

Kiyono hat die R.E.-Zellen auch als Histioblasten bezeichnet,

weil aus ihnen sehr leicht bewegliche Zellen, die ganz den Histiozyten des Bindegewebes gleichen, hervorgehen können.

Die Gruppe 4 und 5 wurde nämlich von Kiyono unter dem Namen der histiozytären Elemente zusammengefaßt. Ihnen gehörten die Histiozyten des Bindegewebes (Gewebshistiozyten, Klasmatozyten Ranviers), Splenozyten und die Bluthistiozyten an. Letztere entstehen aus beweglich gewordenen, in das Blut abgestoßenen oder in das Blut eingewanderten Reticuloendothelien, Splenozyten und Gewebshistiozyten.

Kiyono beschreibt die Histiozyten folgendermaßen (Kiyono, S. 34): „Der Kern derselben ist rundlich-oval oder nierenförmig, kleiner als der der Fibroblasten. Das ganze Kerngerüst ist aber dichter und dicker formiert, hin und wieder mit größeren nukleolenähnlichen Körnern ausgestattet, infolgedessen also auch dunkler. Das Protoplasma liegt in den Gewebsspalten und sendet überall Ausläufer aus. Es hat eine feine retikuläre Struktur, ist dunkler gefärbt, und die Umrisse des Zelleibes sind viel schärfer begrenzt als die Umrisse der Fibroblasten. Die Grundform dieser Zellen ist gewöhnlich rundlich, und sie sind kleiner als die Fibroblasten, trotzdem die Größe der Klasmatozyten oft sehr stark variiert. Sie liegen vereinzelt zwischen den Gefügen der kollagenen Fasern, insbesondere sind sie zahlreich in der Adventitia der Gefäße, wo sie zumeist ihre rundliche Form bewahrt haben.“

Er hebt dabei hervor, daß besonders im Netz gelegentlich Zellen vorkommen, die wegen der Feinheit ihrer Farbstoffgranula, wegen des zarteren Chromatinnetzes ihrer Kerne, wegen ihres großen, mit vielen Ausläufern versehenen Zelleibes eine Zwischenstellung zwischen den Klasmatozyten und den Fibroblasten einnehmen. Man könnte daraus schließen, daß, wie auch Marchand, Maximow u. a. annehmen, eine Umwandlung der Histiozyten in Fibrozyten möglich wäre. Die Explantationsversuche von Carrel sprechen allerdings nicht dafür. Gräff hat die Reticuloendothelien (also die Gruppe 3 u. 4) auch als Ortshistiozyten der Gruppe 5 und 6, d. h. den Wanderhistiozyten gegenübergestellt.

Wenn wir hier solche Zusammenfassung vornehmen, so soll damit nicht gesagt sein, daß etwa die Kupfferschen Sternzellen und die Sinusendothelien der Milz völlig gleiche Elemente wären. Schon das morphologische Aussehen, die Anordnung, die verschieden schnelle Speicherung spricht dagegen. Es handelt sich nur um eine gewisse grundsätzliche Ähnlichkeit in bezug auf Phagozytose und Speicherung. Aber das sind Ähnlichkeiten und keine Gleichheiten. Wenn man so in das einzelne geht, wäre überhaupt keine Möglichkeit gegegeben, von einem System oder auch nur einem Teilsystem zu sprechen. Das ist sicher. Es wird auch die Aufgabe der Zu-

kunft sein, diese Differenzierung noch sorgfältiger durchzuführen. Aber so gut wir die Nierenepithelien als etwas Zusammengehöriges ansehen, obwohl wir auch hier von der Notwendigkeit weitgehender Gliederung überzeugt sind, so dürfen wir auch hier vorläufig von einer besonderen Zellgruppe sprechen. Auch der Ausdruck „Milzgewebe der Leber“ für die Kupfferschen Sternzellen ist nur mit dieser Einschränkung zu verstehen.

Es würde einer besonderen Abhandlung bedürfen, wenn wir hier die ganzen Streitfragen über die Natur und Morphologie der einzelnen mit dem R.E.S. verknüpften Zellarten aufrollen wollten. Die Beziehungen der Endothelzellen zu den Reticulumzellen, der Reticulumzellen zu den Parenchymzellen der Lymphdrüsen und der Milz, die Frage der offenen oder geschlossenen Leberkapillaren, der offenen oder geschlossenen Milzsinus, das alles sind noch stark umstrittene Probleme. Ich verweise auf die Arbeiten von Schilling über die Kupfferschen Sternzellen, auf Downey und Heudorfer über den Aufbau der Lymphknoten, auf Weidenreich, Mollier und Neubert bezüglich des feineren Aufbaus der Milz. Was uns hier interessiert, sind besonders die Beziehungen der Endothelzellen zu den Reticulumzellen z. B. in den Lymphknoten. Ich stimme hier mit Downey, der diese Frage erst neuerdings sehr sorgfältig geprüft hat, darin vollkommen überein, daß Reticulumzellen und Endothelzellen ein und dieselbe Zellart sind. Auch für die Endothelien der Knochenmarkskapillaren dürfen wir wohl das gleiche annehmen; auch die Endothelien der Milzsinus stehen, wenigstens nach Molliers Untersuchungen, in enger Beziehung zu den eigentlichen Reticulumzellen der Pulpa. Was nun die Parenchymzellen anbetrifft, so dürfen wir für die Pulpazellen nach allen Untersuchungen eine nahe Verwandtschaft zu den Reticulumzellen selbst annehmen. Umgekehrt liegt es bei den Lymphknoten, wo sich Reticulumzellen und lymphozytäre Elemente bei der vitalen Speicherung ganz verschieden verhalten. Es ist daher nicht zulässig, ohne weiteres eine Verwandtschaft und einen Übergang von Reticulumzellen zu Lymphozyten zuzulassen. Die Frage der Keimzentren rückt dadurch wieder in ein neues Licht. Während man bisher gewohnt war, in ihnen die Bildungsstätte der Lymphozyten zu sehen, wird neuerdings besonders von Hellmann die defensiv reaktive Bedeutung der Zellwucherungen gegenüber infektios-toxischen Schädigungen hervorgehoben. Es unterliegt nach meinen Erfahrungen an den Lymphknötchenveränderungen nach Appendizitis keinem Zweifel, daß in der Tat auf jede noch so leichte Schädigung der lymphozytären Elemente hin eine großzellige Wucherung der Reticulumzellen einsetzt, die zu ausgedehnter Phagozytose der zerfallenden Lymphozyten führt. Ob man das aber mit den Zellwucherungen bei echter Keimzentren-

bildung identifizieren darf, steht noch dahin. Aber wir wissen auch nicht, ob die großen Zellen, welche die echten Keimzentren zusammensetzen, von den Reticulumzellen abstammen oder ob sie nicht umgewandelte lymphozytäre Elemente sind. Jedenfalls müssen wir bis heute eine schärfere Trennung zwischen Reticulumzellen einerseits und Lymphozyten andererseits aufrecht erhalten.

Es ist nun von mehreren Seiten die Frage aufgeworfen worden, ob nicht noch andere Zellen, welche gelegentlich ebenfalls Farbstoff speichern, zu dem R.E.S. hinzugerechnet werden sollen. Ich nenne hier vor allem die sogenannten Zwischenzellen des Hodens, die man auch als Pubertätsdrüse bezeichnet hat. Sie sind den Thecaluteinzellen des Eierstocks gleichzusetzen und spielen hier bekanntermaßen bei Tieren eine viel größere Rolle als beim Menschen. Während man ursprünglich geneigt war, nach den positiven Angaben von Goldmann diese Zellen zum R.E.S. zu rechnen, hat sich bei genauerer Untersuchung, besonders durch die japanischen Autoren, herausgestellt, daß die echten Zwischenzellen an der vitalen Speicherung sehr wenig beteiligt sind. Jedenfalls können sie, wenn überhaupt, nur als ein Sonderorgan des R.E.S. bezeichnet werden. Daß natürlich in dem Bindegewebe des Hodens und des Eierstocks auch echte Histiozyten vorkommen, ist selbstverständlich.

Auch die Rougetschen Zellen, die neuerdings infolge der Arbeiten von Krogh über die Kontraktilität der Kapillaren so großes Interesse erweckt haben, sind in ihrer Natur noch umstritten; jedenfalls sind sie, wie Untersuchungen Dr. Y. Ohnos am Freiburger Patholog. Institut gezeigt haben, keine kontraktilen Elemente, etwa in dem Sinne wie Vimtrop, ein Schüler Kroghs, sie auffaßt. Vielmehr gehören sie in die Reihe der adventitiellen Zellen. Sie sind wohl feine fertigen Histiozyten, sondern mehr Histioblasten, würden aber dem R.E.S. zuzurechnen sein.

Von den bindegewebigen Elementen wären noch die Fettzellen zu nennen. Sie gehören auch zu den speichernden Zellen, haben aber eine ganz besondere Funktion und stehen deswegen, ähnlich wie die Zwischenzellen des Hodens, nur in losem Zusammenhang mit dem R.E.S. Sie stellen auch ein Sonderorgan des R.E.S. dar, und scheiden daher für die allgemeine Besprechung aus.

Erst recht gilt das für die epithelialen Stützsubstanzen: die Reticulumzellen des Thymus, die Gliazellen des Gehirns. Sie sind meines Erachtens prinzipiell von dem R.E.S. abzutrennen. Die Gliazellen vor allem deswegen, weil sie unter gewöhnlichen Bedingungen an der vitalen Farbstoffspeicherung ganz unbeteiligt sind. Allerdings sind ja durch neuere Untersuchungen, besonders von Lubarsch u. Spatz in gewissen Gehirnzentren eisenspeichernde Gliazellen, ja sogar eisenspeichernde Ganglienzellen nachgewiesen

worden. Aber auch hier handelt es sich um ganz besondere Funktionen, die mit den Funktionen des R.E.S. nichts zu tun haben. Auch für die Chromatophoren der Haut, deren epitheliale Abstammung noch immer lebhaft diskutiert wird, läßt sich, trotz ihrer positiven Speicherung vitaler Farbstoffe, keine sichere Beziehung zum R.E.S. nachweisen.

Diese kurze Übersicht muß genügen, um Ihnen zu zeigen, daß wir nur mit einer schärferen Umgrenzung und Abgrenzung des R.E.S. in der von mir früher erwähnten Weise an ein erfolgreiches Studium seiner Funktionen herantreten können.

Diese Begrenzung erscheint um so berechtigter, als sich dieses reticuloendotheliale oder histiozytäre Zellsystem nach den vergleichenden histologischen Untersuchungen Kiyonos durch die ganze Tierreihe von den Säugetieren bis zu den Cyklostomen herab in seiner charakteristischen vitalen Färbbarkeit und in seinen charakteristischen Funktionen nachweisen läßt. Besondere Beziehungen zeigt dieses System bei allen Tieren zu den blutbereitenden Organen. Jedoch ist die Verteilung und Anordnung des Systems bei allen Tieren wieder verschieden.

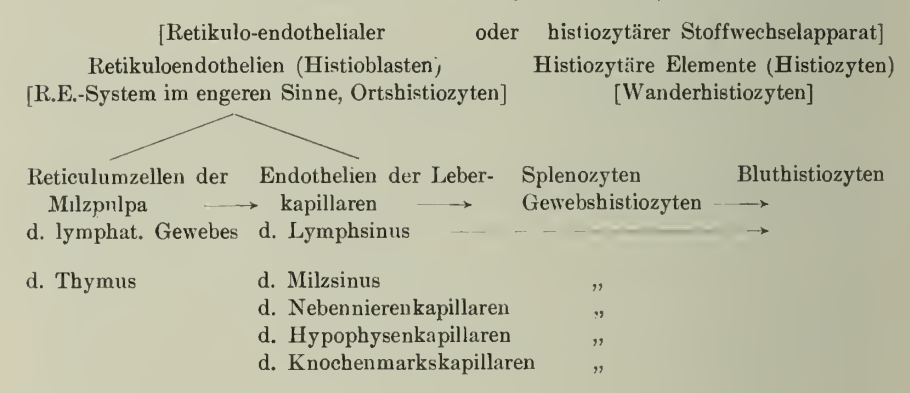
Schon bei Metschnikoff finden wir Hinweise darauf. Für uns ist wichtig zu wissen, daß schon die grobe Verteilung bei den gewöhnlichen Experimentiertieren (Vögeln und Säugetieren) insofern Unterschiede zeigt, als bei Vögeln die Hauptmasse des R.E.S. in der Leber, dagegen nur kleine Abschnitte in der Milz und im Knochenmark angehäuft sind, während bei den Säugern die Milz Hauptträgerin des Makrophagensystems ist. Freilich bestehen auch hier noch Unterschiede. Jedes Tier (Hund, Maus, Ratte, Katze, Kaninchen, Meerschweinchen) hat da seine Eigentümlichkeiten. Bis jetzt liegen irgendwelche auch nur annähernd verwertbare Zahlen über die quantitative Verteilung bei den einzelnen Tieren nicht vor, sind auch wegen der Durchmengung mit anderen Geweben schwer zu erbringen. Aber nicht nur die quantitative Verteilung wechselt nach der Tierart, sondern auch die Anspruchsfähigkeit des ganzen Systems oder seiner einzelnen Provinzen. Bei manchen Tieren (z. B. den Vögeln [Gans, Taube]) tritt schon normalerweise eine lebhafte Beteiligung der R.E.-Zellen, besonders der Leber an dem intrazellulären Abbau roter Blutkörperchen, insbesondere des Hämoglobins, hervor. Bei anderen Tieren ist unter gewöhnlichen Verhältnissen kaum etwas davon zu finden, so daß es zweifelhaft erscheint, ob hier überhaupt eine Beziehung besteht. Bei manchen Tieren (Ratte, Maus) reagiert das R.E.S. der Leber sehr lebhaft auf Milzexstirpation (Bittner, M. B. Schmidt, Lepehne, Kuczynski), bei anderen sehr wenig (Kaninchen, Meerschweinchen); dagegen sollen die Kupfferschen Sternzellen der Leber beim Pferd wieder sehr reaktionsfähig sein (R. H. Jaffé). Beim Hund und bei der Maus läßt sich nach Milzexstirpation eine besonders lebhafte

Phagozytose roter Blutkörperchen in den R.E.-Zellen der mesenterialen und retroperitonealen Lymphknoten nachweisen.

Auf Grund der vergleichenden histologischen Untersuchungen sind wir um so mehr berechtigt, das gesamte R.E.S. in einzelne Gruppen zu zerlegen, so wie ich es noch einmal in dem beigefügten Schema versuchen will.

Aus diesem Schema gehen auch die nahen verwandtschaftlichen Beziehungen zwischen den einzelnen Gruppen hervor. Wir sehen daraus, daß die mehr fixen Reticuloendothelien und die Reticulumzellen den Mutterboden abgeben für die mehr beweglichen Pulpazellen und histiozytären Elemente des Bindegewebes. Aber alle diese Zellen können schließlich die nächsten Beziehungen zum Blut gewinnen, indem sie entweder, wie die Reticuloendothelien, durch Ablösung von ihrem Standorte ohne weiteres in die Blutbahn übertreten, oder wie die Splenozyten und Histiozyten in die Blutbahn einwandern.

Retikulo-endotheliales System (R.E.S.).



Daß solcher Übertritt vorkommt, ist von allen früheren Autoren, von Ranvier an, vermutet oder wahrscheinlich gemacht worden. Wegen ihrer nahen Beziehungen zur Blutbahn und ihrer verwandtschaftlichen Stellung zu den übrigen Blutzellen nannte Mallory sie auch „endothelial leukocytes". Für ihn war das ganze endotheliale System der Blut- und Lymphgefäße sowie die Endothelien der Spalträume des Bindegewebes Quelle der „endothelial leukocytes". Sie wandern bei entzündlichen Reizen, ähnlich den übrigen weißen Blutkörperchen, aus den Gefäßen aus. Die Bedeutung der Gewebshistiozyten tritt im ganzen etwas zurück. Trotzdem kann man die „endothelial leukocytes" Mallorys mit den Makrophagozyten Metschnikoffs identifizieren und von einem endothelial-leukozytären Apparat sprechen.

Den genauen Nachweis ihres Austritts ins Blut erbrachte erst Kiyono. Er konnte zeigen, daß die venösen Abfuhrwege des Netzes, der Milz, der Leber (gewiß auch des Knochenmarks) verhältnismäßig

reich an farbstoffgespeicherten Zellen sind, die ihrem ganzen Aussehen nach nur von den Reticuloendothelien oder den Gewebshistiozyten bzw. Splenozyten abstammen mußten. Sie lassen sich bis zur Lunge, ja sogar bis in die Lungenvenen verfolgen, um dann im linken Herzen einen schnellen Untergang zu finden. Denn das periphere arterielle Blut enthält nur sehr wenige derartige Elemente. Damit gewinnt das R.E.S. die nächsten Beziehungen zum Blut selbst.

Aber ein Teil der R.E.-Zellen oder Bluthistiozyten passiert Lunge und Herz und kommt in die allgemeine Blutbahn. Ist der Beitrag zu den morphologischen Elementen auch noch so gering, so ist er doch vorhanden und darf nicht unberücksichtigt bleiben.

Welche Bedeutung hat das Übertreten der Histiozyten in das Blut? Zunächst ist es für uns ein Hinweis darauf, daß es sich bei dem R.E.S. nicht um ein starres, sondern um ein in dauernder Abnutzung und Wiedergeburt befindliches System handelt. Das muß bei allen Versuchen, dieses System irgendwie (durch Blockierung verschiedenster Art) auszuschalten, immer berücksichtigt werden. Eine solche Blockierung ist nur für ganz kurze Zeit denkbar; wir kommen darauf noch zurück. Da sich der Übertritt in das Blut hauptsächlich in den Bauchorganen vollzieht, und die Auflösung der Zellen schon in der Lunge, zum Teil erst im linken Herzen oder in der peripheren Blutbahn statthat, so besteht hier eine schon physiologisch bemerkenswerte Beziehung von Bauchorganen zu Brustorganen, insbesondere zwischen Leber und Lunge. Auf solche Beziehungen hat, allerdings in ganz anderem Sinne, Goldmann hingewiesen. Er fand bei intravital gefärbten Tieren, deren Leber hell gefärbt war, besonders stark gefärbte Lungen, und umgekehrt. Dabei waren dann in der Lunge auffallend viel „Pyrrholzellen“ im peribronchialen Gewebe gefärbt. Von den intravaskulären Vorgängen erwähnt Goldmann nichts. Auch vermochte er keine Erklärung für diese Gegensätzlichkeit von Leber und Lunge zu geben. Über den von uns hier behandelten Zelltransport von Leber zur Lunge läßt sich nur so viel sagen, daß dabei irgendwelche Stoffe, die im R.E.-System gespeichert worden sind, in der Lunge wieder frei werden. Ob die Lunge dabei eine besondere Rolle als Verdauungsorgan spielt, ob gewisse Belastungen und Störungen des Lungenkapillarkreislaufs durch Lebererkrankungen denkbar sind, muß vorläufig unbeantwortet bleiben.

Man hat gegen das regelmäßige Vorkommen histiozytärer Elemente im Blut eingewandt, daß sie im peripheren Gefäßsystem nicht zu finden sind. Auch wenn das richtig wäre, so müßte man doch ihr regelmäßiges Vorkommen im Herz- und Lungenblut anerkennen. Sie kommen aber, wie verschiedene Beobachtungen gezeigt haben, auch schon physiologischerweise im peripheren Blute vor. Mori u. Sakai erzeugten künstliche Thromben in peripheren Gefäßen und

injizierten kurz danach intravenös Tusche, die sich auf dem Thrombus niederschlug; etwas später injizierten sie Lithionkarmin, welches durch den Tuscheüberzug in das Innere des Thrombus eindringen konnte. Hier wurden nun deutlich histiozytäre Elemente gespeichert, obwohl wegen der Kürze der Zeit und vor allem wegen des Tuscheüberzugs des Thrombus keine histiozytären Elemente ohne Tuschebeladung von außen in den Thrombus eingedrungen sein konnten.

Eine weitere Frage ist: sind alle Monozyten histiozytärer Natur? Kiyono hat mit Hilfe der supravitalen Toluidinfärbung diese Frage zu lösen gesucht. Er konnte nachweisen, daß es mindestens drei Arten mononukleärer Zellen im Blute gibt:

1. die Bluthistiozyten — intravital färbbar (histiogene Monozyten);
2. die wahrscheinlich zur myeloischen Reihe gehörigen, mit hellgefärbtem, blasen- oder bohnenförmigen Kern versehenen Übergangsformen Ehrlichs — supravital färbbar (myeloische Verwandtschaft aufweisende Monozyten Naegelis);
3. Rund- und buchtkernige Mononukleäre, die auch in den Lymphgefäßen vorkommen, wahrscheinlich lymphatischer Herkunft. Weder intravital noch supravital färbbar (lymphogene Monozyten).

Kiyono nimmt dabei kritisch Stellung zu den verschiedenen Theorien über die Abstammung der Monozyten. Hier, wo es sich nur um die Beteiligung des R.E.S. am monozytären Blutbilde handelt, ist ein Eingehen auf diese Frage überflüssig. Kiyono betont ausdrücklich, daß es neben den histiozytären Monozyten noch andere Arten von Monozyten gibt. Er hebt dabei hervor, daß die endotheliale Abstammung der Monozyten schon von Patella vertreten worden ist. Doch glaubt Patella, daß es sich nur um degenerierende Endothelien handelt, läßt auch alle Endothelien an der Monozystenbildung beteiligt sein. Auch Schilling (1912) hat die selbständige Stellung der sogenannten Monozyten betont und ihre Abstammung von dem reticuloendothelialen System, besonders unter Hinweis auf die Arbeiten Kiyonos verfochten. Schilling glaubt, alle „Monozyten" des Blutes, von den lymphozytären Elementen abgesehen, als reticuloendotheliale Elemente auffassen zu müssen. Die nichtspeichernden sind nur ein Entwicklungsstadium der speichernden Monozyten und nicht grundsätzlich von ihnen verschieden, wie Kiyono glaubte. Dieser Anschauung von Schilling neigen auch Holler, Sabin u. a. zu. Die azurophile Granulation soll für diese reticulo-endothelialen Blutelemente charakteristisch sein. Im Gegensatz dazu betrachtet Naegeli diese „Monozyten" als verwandt mit der myeloischen Zellreihe. Ob wirklich nur zwei mononukleäre Zellformen (Lymphozyten, Histiozyten) oder doch drei (Lymphozyten, Histiozyten, Myelozyten)

im Blut physiologischerweise vorhanden sind, müssen weitere Untersuchungen zeigen.

Die Frage der histiozytären Blutzellen ist auf das engste mit derjenigen der Blutbildung überhaupt verknüpft. Es ist unmöglich, in diesem kurzen Bericht auch auf diese Fragen genauer einzugehen. Es ist aber bekannt, daß gerade die Reticuloendothelien von den verschiedensten Autoren, in Deutschland vor allem von Schridde, in Italien von Ferrata als die Quelle aller myeloischen und lymphatischen Elemente angesehen werden, und zwar je nach der Verteilung im Blut- und Lymphgefäßsystem. Um Ihnen zu zeigen, wie sich nach den sorgfältigen Arbeiten von Kiyono und Nakanoin die Blutentwicklung aus der Mesenchymzelle darstellt, habe ich mir erlaubt, das Blutbildungsschema derselben hier mitzuteilen.

Die unter dem Einfluß der Farbstoffspeicherung auftretenden Reizerscheinungen am R.E.-Apparat leiten uns bereits zu den eigentlichen pathologischen Prozessen über. Zunächst interessiert uns hier das krankhafte Auftreten histiogener Monozyten, die Histiozytose. Sie ist bei den verschiedensten Infektionskrankheiten beobachtet worden, z. B. bei der Endocarditis ulcerosa (Literatur zit. bei Schilling, Simpson, Seyderhelm). Als älteste Beschreibung muß die Monozytose, besser Histiozytose beim Typhus gelten (Mallory). Man findet eine neuere Darstellung bei G. Holler. Man wird weitere Untersuchungen abwarten müssen. Von der Histiozytose zu trennen wäre die Histiozytämie oder histiozytäre Leukämie. Ob es eine solche gibt, ist noch umstritten. Ist es wirklich so, wie Ferrata annimmt, daß sich aus den Histiozyten die Mutterzellen der Granulozyten über die sogenannten Hämohistioblasten entwickeln können, so muß auch die Möglichkeit stärkerer Beteiligung dieser Elemente an der Leukämie zugegeben werden. Man spricht dann von Monozyten- oder Hämohistioblastenleukämie (Naegeli, Ferrata und Reitano). Freilich ist das dann keine reine Histiozytenleukämie. Mit größerem Recht können wir in dem Falle von Reschad und Schilling von einer Histiozyten- oder Splenozytenleukämie sprechen.

Wie weit das R.E.S. bei den gewöhnlichen leukämischen Prozessen beteiligt ist, läßt sich nach dem, was ich früher bei der normalen Blutbildung ausgeführt, schwer sagen. Ich muß dabei, um unnötige Wiederholungen zu vermeiden, auf die führenden hämatologischen Zeitschriften mit ihren verschiedenen referierenden Arbeiten verweisen.

Ebenso bedeutungsvoll, wie für die Blutbildung, ist nun das R.E.S. auch für die Blutzerstörung. Ja, man darf sagen, daß unter physiologischen Verhältnissen die blutzerstörende Funktion viel mehr in den Vordergrund tritt. Seit den Arbeiten Neumanns ist die Tat-

sache der Zerstörung roter Blutkörperchen durch gewisse Elemente des Knochenmarks, der Milz, der Leber und der Lymphknoten immer wieder von neuem bestätigt worden. So allgemein anerkannt das Vorkommen dieser blutkörperchenhaltigen Zellen ist, so umstritten ist die Frage, wie weit es sich hier um physiologische, wie weit um pathologische Vorgänge handelt. Wenn auch beim Menschen der Nachweis dieser phagozytären Zerstörung roter Blutkörperchen schwieriger zu führen ist, so ist doch bei Tieren, insbesondere beim Hunde an ihrem physiologischen Vorkommen nicht zu zweifeln. Das konnte besonders Irisawa an jungen Hunden sehr gut nachweisen. Viel deutlicher sind diese Zerstörungen roter Blutkörperchen durch die Reticuloendothelien bei allen möglichen Schädigungen des Blutes zu beobachten. Wir verdanken vor allem Mallory eine sehr gründliche Studie über die Beteiligung der „endothelial leucocytes" an der Phagozytose der Erythrozyten beim Typhus. Seitdem hat sich die Zahl der Erkrankungen, bei denen eine solche ausgesprochene Phagozytose roter Blutkörperchen zu beobachten ist, immer mehr erweitert. Daß dabei nicht immer die roten Blutkörperchen als solche, sondern auch ihre Bruchstücke nach vorausgegangener Erythrozytorhexis aufgenommen werden, ist ebenfalls bekannt. Ein besonders schönes Beispiel dieser Art bietet die Weilsche Krankheit dar (Lepehne). Noch großartiger pflegt aber die Phagozytose der roten Blutkörperchen seitens des R.E.S. bei direkter Einwirkung von Blutgiften zu werden. Ich kann auch hier auf Einzelheiten nicht eingehen, sondern nenne als Beispiel nur die Arsenwasserstoffvergiftung der Vögel und die Phenylhydrazinvergiftung des Hundes. Gerade bei den Vögeln läßt sich die gewaltige Phagozytose roter Blutkörperchen nach Vergiftung mit Arsenwasserstoff auf das schönste erkennen. Es läßt sich dabei auch die Zerlegung der aufgenommenen Blutelemente innerhalb der Zellen in den eisenhaltigen und in den eisenfreien Teilen des Hämoglobins verfolgen. Es ist bekannt, daß diese Eisenspeicherung in den Reticuloendothelien der Milz und besonders der Leber der Vögel schon normalerweise beobachtet werden kann. Es handelt sich also bei der Arsenwasserstoffvergiftung nur um eine Steigerung der physiologischen Vorgänge. So sicher wir nun die allmähliche Speicherung des eisenhaltigen Anteils des Hämoglobins in diesen Reticuloendothelien verfolgen können, um so schwieriger ist es, das Schicksal des eisenfreien Anteils nachzuweisen. Die große Frage, welche zur Zeit im Mittelpunkt der Diskussion steht, ist die nach der Bildungsstätte des Gallenfarbstoffs. Bilden die Reticuloendothelien bei der Abspaltung des Eisens auch gleich den Gallenfarbstoff und stellt die Leberzelle nur das Ausscheidungsorgan für diesen Farbstoff dar? Oder bildet die Leberzelle aus irgendeiner Vorstufe des Gallenfarbstoffs, der aus den Reticuloendothelien stammt oder vielleicht auch im Blute selbst aus zer-

fallenen Erythrozyten sich bildet, den fertigen Gallenfarbstoff? Gibt es einen anhepatozellulären Ikterus oder nur einen hepatozellulären? Es sind Ihnen allen die berühmten Versuche von Minkowski u. Naunyn bekannt, welche nach Leberexstirpation bei Gänsen trotz Arsenwasserstoffvergiftung keinen Ikterus mehr auftreten sahen. Sie schlossen daraus, daß die Leber für die Entstehung des Gallenfarbstoffs und damit auch des Ikterus allein verantwortlich zu machen ist. Damit wurde die bis heute herrschende Lehre des hepatogenen Ikterus begründet. Bei Nachuntersuchungen dieser Experimente im Freiburger Pathologischen Institut konnte Mac Nee die Tatsache bestätigen, daß ohne Leber kein Vergiftungsikterus entsteht. Er konnte aber andererseits zeigen, daß unter dem Einfluß der Vergiftung eine so lebhafte Tätigkeit der Reticuloendothelien und vor allem eine so lebhafte Abstoßung und spätere Auflösung derselben in der Blutbahn stattfindet, daß er mit Recht die Frage aufwarf, ob nicht das R.E.S. der Leber die eigentliche Bildungsstätte des Gallenfarbstoffs sei. Da mit der Entfernung der Leber auch das R.E.S. derselben entfernt wurde, so blieb damit die Frage offen, welche der beiden Zellarten, Leberzellen oder R.E.-Zellen, für die Bildung des Gallenfarbstoffs und des Ikterus verantwortlich zu machen waren. Die neu zu diskutierende Frage mußte also lauten: gibt es nur eine hepatozelluläre Gallenfarbstoffbildung und einen hepatozellulären Ikterus oder gibt es auch eine anhepatozelluläre Gallenfarbstoffbildung und entsprechenden Ikterus? Da bei den Vögeln die Milz und das Knochenmark gegenüber dem R.E.S. der Leber eine verschwindend kleine Rolle spielt, so konnten die Exstirpationsversuche der Leber selbst keine Entscheidung bringen, denn hier war der Hauptteil des R.E.S. mitentfernt.

Aus diesem Grunde hat Lepehne versucht, das R.E.S. durch Speicherung mit Collargol auszuschalten. Er glaubt bei seinen Taubenversuchen eine deutliche Abnahme der Gallenfarbstoffbildung bei der Arsenwasserstoffvergiftung beobachtet zu haben. Zu ähnlichen Resultaten kommt Eppinger bei seinen Vergiftungsversuchen am Hunde mit Toluylendiamin. Auch hier konnte er durch Speicherung mit Eisenzucker ein Ausbleiben oder eine Abschwächung des Ikterus bei dem nachträglich vergifteten Tier feststellen. Endlich ist vor kurzem eine Arbeit von Elek aus der Wenckebachschen Klinik in Wien erschienen, in welcher der Verfasser an Gallenfistel-Hunden die deutliche Herabsetzung der Gallenfarbstoffbildung nach Eisenspeicherung feststellen konnte. Auffallenderweise war die Menge der Gallensäure nicht herabgesetzt. Diesen positiven Versuchen stehen nun aber eine ganze Anzahl negativer Versuche gegenüber. So vor allem diejenigen von Bieling u. Isaac, Rosenthal u. Melchior, welche trotz weitgehender Speicherung des R.E.S. keine Herabsetzung der Gallenfarbstoffbildung bei normalen oder vergifteten Tieren

feststellen konnten. Damit mußte die Bedeutung des R.E.S. für die Gallenfarbstoffbildung stark in Zweifel gezogen werden. Ich habe schon an anderer Stelle darauf aufmerksam gemacht, daß alle diese Versuche, sowohl die positiven wie die negativen, viel zu grob sind, als daß man daraus bindende Schlüsse ziehen kann. Wenn wir schon bei den bekannten pharmakodynamischen Mitteln für jede einzelne Tierart die betreffende Lähmungs- oder Reizungsdosis immer besonders feststellen müssen, so gilt das erst recht für die Lähmung und Reizung des R.E.S. durch die grobe Methode der Speicherung. Selbst wenn es gelingt, die richtige Lähmungsdosis zu finden, so müssen wir berücksichtigen, daß das R.E.S. durch Desquamation der Zellen in das Blut eine sehr schnelle Säuberung und Regeneration erfährt, eine wirkliche Lähmung also nur für kurze Zeit denkbar ist. Ich komme auf diese Frage später noch einmal zurück.

Zu der Schwierigkeit der richtigen Dosierung kommt noch die Tatsache hinzu, daß die Gallenfarbstoffbildung bei den verschiedenen Tierarten ganz verschieden verläuft. Wir haben schon in unseren ersten Arbeiten hervorgehoben, daß im Gegensatz zu den Vögeln bei den Säugetieren und besonders bei bestimmten Nagern, z. B. den Kaninchen, eine direkte Beteiligung des R.E.S. an der Verarbeitung der geschädigten roten Blutkörperchen nicht nachzuweisen ist. Bei manchen Tieren findet die Auflösung der roten Blutkörperchen im Blute selbst statt und die R.E. verarbeiten nur das gelöste Hämoglobin. In anderen Fällen scheinen sie nur indirekt beteiligt, insofern auch die Umsetzung des gelösten Hämoglobins im Blute selbst, aber nicht in den Zellen vor sich geht. Es ist aber sehr wohl möglich, daß diese bilirubinbildenden Fermente von den R.E. gebildet werden, ohne daß freilich bisher ein sicherer Beweis dafür erbracht werden konnte. Wenn wir aber berücksichtigen, daß die Umwandlung des Hämoglobins in das Bilirubin außerhalb der Leberzellen in so verschiedener Weise vor sich gehen kann, so wird uns das verschiedenartige Ergebnis der Speicherungsversuche bei ganz verschiedenen Tierarten nicht wundernehmen.

Vorläufig bleibt also für die Entscheidung nur der histologische Befund. Auch diesen hat man angezweifelt, insofern man meinte, daß die schon von Minkowski und Naunyn, später von MacNee und Keys beschriebenen Umwandlungen der roten Blutkörperchen innerhalb der R.E. zu Eisen und Gallenfarbstoff irrtümliche Deutungen seien. Es handele sich vielmehr um eine reine Phagozytose gelöster Eisen- und Farbstoffmassen aus dem Blute, wie das bei jedem Ikterus, auch dem mechanisch entstandenen, der Fall sei. Nun unterliegt es keinem Zweifel, daß die R.E. bei einem schweren Stauungsikterus nicht nur die Gallenzylinder, welche aus den Leberzellenbalken herausgepreßt werden, in sich aufnehmen, sondern auch

den gelösten Gallenfarbstoff in sich niederschlagen. Aber diese Gallenfarbstoffspeicherung beim Stauungsikterus bietet ein ganz anderes Bild dar als die Gallenfarbstoffbildung in den R.E. beim hämolytischen Ikterus, wie man sehr leicht durch Unterbindung des Choledochus einerseits, durch Arsenwasserstoffvergiftung andererseits bei den Tauben feststellen kann. Man kann nämlich bei der Vergiftung schrittweise die allmähliche Umwandlung der roten Blutkörperchen in eisenhaltige und eisenfreie Bestandteile verfolgen, was beim Stauungsikterus niemals der Fall ist. Ferner läßt sich beim hämolytischen Ikterus mit Vergiftung feststellen, daß die Leberzellen zunächst ganz unbeteiligt sind, während die R.E. schon auf das lebhafteste funktionieren. Die von Minkowski und Naunyn für die Beteiligung der Leberzellen an der Gallenfarbstoffbildung angeführte Tatsache, daß die Leberzellen sehr reichlich Eisenkörnchen enthalten, ist an sich richtig, aber falsch gedeutet. Diese Eisenspeicherung der Leberzellen tritt nämlich erst bei längerer Dauer des Versuches auf, und zwar erst dann, wenn das im Übermaß von den R.E. gebildete Eisen wieder an das Blut abgegeben und nun durch die Leberzellen sezerniert wird.

So spricht alles für die große Bedeutung der R.E. bei der Gallenfarbstoffbildung, jedenfalls bei den Vögeln. Aber auch für die Säugetiere ist die anhepatozelluläre Gallenfarbstoffbildung durch neuere Versuche sichergestellt. In erster Linie sind diejenigen von Whipple und Hooper zu nennen, welche durch Ausschaltung der Leber bzw. der ganzen Bauchorgane aus der Zirkulation doch noch Gallenfarbstoffbildung auftreten sahen. Ihre Versuche sind neuerdings von Rich nachkontrolliert, aber nicht bestätigt worden. Rich hat, um ganz sicher zu sein, nicht nur die Leber ausgeschaltet, sondern auch die übrigen Bauchorgane (Magen, Milz, Pankreas, Darm) völlig exstirpiert. Er hat dann keinen Ikterus beobachtet. Man muß aber gegen die Versuche von Rich einwenden, daß der Tod der Tiere zu früh eintrat, als daß genügend Gallenfarbstoff hätte gebildet werden können, da er ja die wichtigsten Stätten der Gallenfarbstoffbildung, nämlich die Unterleibsorgane operativ ausgeschaltet hatte. Ich habe deswegen bei Hunden noch einmal die isolierte Leberausschaltung nach der vortrefflichen Methode von Mann und Magath durch Dr. Makino ausführen lassen. Derselbe konnte bei diesen entleberten Hunden sowohl nach intravenöser Hämoglobininjektion, wie auch ohne dieselbe eine deutliche Gallenfarbstoffbildung im Blutplasma nachweisen. Diese war innerhalb der 4—5 Stunden, welche die Tiere den Eingriff überlebten, so reichlich, daß daraus die Gesamttagesmenge der Gallenfarbstoffbildung hätte erklärt werden können. Aus diesen Versuchen geht in Übereinstimmung mit den Beobachtungen von Whipple und Hooper einwandsfrei hervor, daß beim Hunde außerhalb der Leber Gallenfarbstoff gebildet wird, während das bei den

Vögeln bekanntlich nicht oder nur in Spuren möglich ist. Der Hund besitzt eben außerhalb der Leber noch große Provinzen des R.E.S., während das bei dem Vogel nicht der Fall ist. Es liegt daher der Schluß nahe, daß gerade hier der Gallenfarbstoff gebildet wird, wenn die Leber entfernt wurde. Wenn man aber, wie Rich es getan, auch diese Provinzen des R.E.S. entfernt, so wird der Gallenfarbstoff beim Hunde entweder gar nicht oder nur in ganz geringem Maße gebildet werden können.

Die Beziehungen des R.E.S. zum Blutabbau sind schon ein wichtiges Zeichen seiner Teilnahme am inneren Stoffwechsel überhaupt. Ich kann hier auf die rein chemische und funktionelle Seite des Problems nicht weiter eingehen, sondern nur einige morphologische Fragen berühren. Es ist besonders seit den Untersuchungen von Asher und seiner Mitarbeiter bekannt, daß die Milz, welche wenigstens bei den Omnivoren als das Hauptorgan der R.E.S. angesehen werden muß, auch den Eisenstoffwechsel weitgehend beherrscht. Jedenfalls sehen wir, daß nach Exstirpation derselben eine erhebliche Störung des Eisenstoffwechsels auftritt; während normalerweise das Eisen vorwiegend durch den Dickdarm, zum Teil auch durch die Nieren ausgeschieden wird, tritt nach Milzexstirpation eine erhöhte Ausscheidung durch die Nieren ein. Wenigstens gilt das für die Ratte, bei welcher sich eine förmliche Hämosiderose der Niere entwickelt. Beim Kaninchen kann man durch Kollargolspeicherung des R.E.S. eine solche vermehrte Eisenausscheidung durch die Niere erzielen. Diese vermehrte Eisenausscheidung kann durch erhöhte Blutzerstörung allein nicht erklärt werden. Vielmehr muß man annehmen, daß Eisenmengen, welche normalerweise im R.E.S. und besonders in der Milz zurückgehalten werden, nach Exstirpation oder Lähmung desselben in erhöhtem Maße zur Ausscheidung gelangen. Dafür sprechen auch Beobachtungen von Kisch am Menschen, der bei Exstirpation der Milz bei Splenomegalien, besonders bei nachträglicher Eisenfütterung, erhebliche Ausscheidung durch die Nieren feststellte. Bemerkenswert sind auch die Beobachtungen von M. B. Schmidt, Lepehne, Nishikawa und Takagi, Pearce und Austin, Musser, Karsner und Bock über das Wuchern des R.E.S. und erhöhte Eisenspeicherung desselben in der Leber nach Milzexstirpation. Hier liegt unzweifelhaft eine kompensatorische Tätigkeit der Leberprovinz des R.E.S. für die ausgefallene Milzprovinz vor. Daß bei erhöhtem Blutzerfall im Organismus nicht nur das R.E.S. der Leber an der Eisenverarbeitung teilnimmt, sondern auch die Leber in vermehrter Menge Eisen ausscheidet, ist sicher.

Wenn Dubin und Pearce auf Grund ihrer Versuche eine solche Eisenausscheidung durch die Galle bezweifeln, so stehen diesen negativen Angaben die positiven von Brugsch und Irger entgegen.

Auch ich konnte morphologisch in den Leberzellen selbst die vermehrte Eisenausscheidung feststellen. Ebenso bekannt ist die erhöhte Tätigkeit der Lymphdrüsen und des Knochenmarks nach Milzexstirpation. Ich verweise auf die Arbeiten von Chevallier, Pearce und Pepper, Pearce, Austin und Musser, sowie auf die zusammenfassenden Berichte von Helly und Eppinger.

Diese stärkere Beteiligung des Leber-, Knochenmark- und Lymphdrüsengebietes des R.E.S. an der Verarbeitung und Speicherung des Eisens findet sich aber nicht nur nach Milzexstirpation, sondern auch unter sonstigen pathologischen Verhältnissen. Eine ganz besondere Rolle spielt hier die perniziöse Anämie sowie die Siderose im Hungerzustand bei der Inanition der Säuglinge usw. Daß diese Hämosiderosen des R.E.S. auf einen langdauernden hämolytischen Prozeß innerhalb der gesamten Blutbahn zurückgeführt werden müssen, geht aus den bekannten Versuchen von Mac Master, Rous, Larimore und Oliver hervor, welche nach intravenösen Hämoglobininjektionen eine immer mehr sich steigernde Hämosiderose zunächst nur in Milz, Lymphknoten und Knochenmark, dann aber auch in der Leber, in der Niere, Speicheldrüsen, ja sogar im Herzmuskel nachweisen konnten. Für die perniziöse Anämie ist auffallend, daß dabei die Milz selbst relativ wenig Eisen enthält. Es gewinnt fast den Anschein, als wenn hier die Milzprovinz des R.E.S. versagt und dafür die übrigen Provinzen um so stärker in Aktion treten. Jedenfalls handelt es sich bei der Hämosiderose der perzinösen Anämie um ganz andere Verhältnisse, als bei dem toxischen hämolytischen Ikterus, wo die Eisenspeicherung gerade in der Milz eine besonders lebhafte ist. Wie kompliziert die Verhältnisse liegen, zeigen die Befunde beim familiären hämolytischen Ikterus, wo weder die Milz noch das übrige R.E.S. einen besonders vermehrten Eisengehalt aufweisen. Jedenfalls verdienen die Beziehungen des R.E.S. zum Eisenstoffwechsel noch erneute, sehr eingehende Untersuchungen; allerdings wird die Morphologie allein ohne chemische Untersuchungen es nicht weiterbringen. Der rein mikrochemische Nachweis des Eisens genügt eben nicht für die Beurteilung des Gesamtgehaltes. Daß aber das R.E.S. an dem Eisenstoffwechsel lebhaft beteiligt ist, geht aus den obigen Angaben genügend hervor.

Noch ein kurzes Wort zum Fettstoffwechsel. Es ist allgemein bekannt, daß in der Milz schon normalerweise die verschiedenartigsten Lipoide, besonders in den Reticulumzellen, gespeichert sein können. Gesetzmäßige Beziehungen dieser Lipoide zu bestimmten Krankheiten haben sich bis jetzt nicht feststellen lassen. Nur für die Kupfferschen Sternzellen der Leber steht fest, daß sie beim Diabetes eine sehr charakteristische Cholesterinesterspeicherung aufzuweisen pflegen. Im übrigen wissen wir durch die experimentellen Untersuchungen von

Chalatow und Anitschkow, daß das R.E.S. und besonders das der Milz mit Lipoiden aller Art, besonders mit Cholesterinestern künstlich gespeichert werden kann. Solche Cholesterinesterspeicherung tritt schon spontan bei jedem Hungerzustand auf. Sie scheinen von einer Hypercholesterinämie des Blutes abzuhängen. Bei derartigen Hypercholesterinämien des Blutes, wie sie auch beim Diabetes, bei gewissen Ikterusfällen, bei gewissen Schrumpfnieren beobachtet werden, zeigen sich nicht selten Cholesterinesterinfiltrationen, nicht nur in den Kupfferschen Sternzellen der Leber, sondern auch an den histiozytären Elementen der Milz und vor allem den histiozytären Zellen der Haut. Diese Speicherungen der Haut können so großartig werden, daß sich daraus tumorartige Wucherungen ergeben, die wir bekanntlich als Xanthelasmen zu bezeichnen pflegen.

Daß endlich das R.E.S. auch bei der Verarbeitung der Eiweißkörper, jedenfalls phosphorhaltiger Substanzen, die nicht zu den eigentlichen Lipoiden gehören, eine Rolle spielt, ist durch die interessanten Beobachtungen über die Gauchersche Krankheit, insbesondere durch Mandelbaum und Downey genügend klargestellt. Über die eigentliche Ursache dieser Stoffwechselstörung wissen wir noch nichts. Aber das wissen wir, daß es sich hier um eine Systemerkrankung der R.E.-Elemente oder des histiozytären Zellapparates handelt. Die Gaucher-Zellen sind veränderte R.E.

Mit der Frage der Beziehungen des R.E.S. zu den verschiedenen Stoffwechselvorgängen ist auch diejenige nach der Fermentbildung auf das innigste verknüpft. Ich muß mich hier auf den Hinweis beschränken, daß schon Metschnikoff sein Makrophagensystem mit der Bildung der Fixatoren, der sogenannten Ambozeptoren der Ehrlichschen Nomenklatur in Verbindung gebracht wird. Die alten Versuche von Sawtschenko und Levaditi über die Beteiligung der Milz an der Verdauung hämolysinbeladener Erythrozyten, sowie an der Bildung der hämolytischen Antikörper selbst sind in neuerer Zeit wieder aufgenommen worden. Während man sich über das normale Vorkommen von Hämolysin in der Milz noch streitet, ist die Beteiligung der Milz, und zwar des R.E.S. an der Bildung künstlich erzeugter hämolytischer Antikörper zweifellos festgestellt. Ich erwähne hier vor allem die Arbeiten von Isaac und Bieling, sowie diejenigen von Murata, welche bei gespeicherten Tieren eine deutliche Herabsetzung der Antikörperbildung erzielen konnten. Daß auch die bakteriellen Toxine, das Tetanus- und Diphtherietoxin in der Milz und wahrscheinlich an dem R.E.S. fixiert und gespeichert werden, ist immer wieder von neuem festgestellt worden. Daß bei der Durchspülung überlebender Organe sensibilisierter Tiere die betreffenden Antigene ganz besonders von den R.E.Z., z. B. den Kupfferschen Zellen der Leber, absorbiert werden, ist durch Hahn, v. Skramlik

und Hünermann festgestellt worden. Die Annahme liegt nahe, daß die R.E. auch mit der Produktion der bakteriellen Schutzkörper etwas zu tun haben.

Damit berühren wir die Frage, wie weit das R.E.S. auch unter natürlichen Bedingungen an den defensiven Reaktionen gegenüber bakteriellen Infektionen beteiligt ist. Schon Wyssokowitsch hatte gezeigt, daß bei intravenöser Injektion von Bakterien die Hauptmenge derselben in kürzester Zeit von den Endothelzellen der Milz, der Leber und des Knochenmarks aufgenommen wird. Diese Beobachtungen sind immer wieder von neuem bestätigt worden. Es hat sich dabei herausgestellt, daß es gerade die R.E. sind, in welchen sich die Aufnahme der Parasiten vollzieht. Das gilt bekanntlich nicht nur für die einfachen bakteriellen Infektionen, sondern auch für die Protozoeninfektion, wie z. B. Kala-azar, für die Rikettsia beim Fleckfieber usw. Wenn allerdings behauptet wird, daß außer den R.E. auch noch die gewöhnlichen Endothelzellen, z. B. die der Lunge, an dieser Phagozytose der Parasiten beteiligt sind, so muß ich dahinter ein großes Fragezeichen setzen. Ich muß auch davor warnen, diese experimentellen Ergebnisse bei intravenöser Einbringung der gewöhnlichen Infektionserreger auf den kranken Menschen zu übertragen. Hier handelt es sich um ein ganz langsames Eindringen der Erreger in die Blutbahn und demgemäß um eine gewiß viel trägere Reaktion des R.E.S. Allerdings glauben Oeller und Siegmund, diese Reaktionen des R.E.S. dann lebhafter ablaufen zu sehen, wenn etwa bei dem Tier durch wiederholte Blutinfektionen ein Zustand der Sensibilisierung erzielt worden ist. Umgekehrt kann man durch Bestrahlung der Tiere die reticuloendotheliale Reaktion bei intravenösen Bakterieninfektionen vollständig unterdrücken. Ich kann hier auf die Frage, wie weit diese Phagozytose der Mikroorganismen stets als ein Defensivvorgang und nicht vielmehr oft als ein symbiotischer Vorgang zu deuten ist, nicht genauer eingehen. Jedenfalls steht das eine fest, daß wir bei subakuten oder chronischen Infektionen, besonders bei den sogenannten spezifischen Infektionen, eine ganz ausgesprochene Reaktion der R.E. beobachten. Nachdem bereits durch die Untersuchungen von Mallory nachgewiesen worden war, daß die charakteristischen Schwellungen der lymphatischen Gewebe beim Typhus auf eine Wucherung und Vermehrung der „endothelial leucocytes" zurückzuführen sind, haben neuere Untersuchungen, besonders mit der Methode der vitalen Speicherung, durch Goldmann, Evans, Kiyono u. a. gezeigt, daß auch bei der Bildung des Tuberkels die histiozytären Elemente eine ganz besondere Rolle spielen. Ja, es hat sich zeigen lassen, wie das schon Mallory ausgeführt hat, daß die spezifischen Reaktionsprodukte bei den anderen spezifischen Krankheiten, die Leprome bei der Lepra, das Rhinosklerom, das Aktinomykom, das

Sporotrichom usw. in erster Linie auf die Wucherung der histiozytären Elemente zurückzuführen sind. Gerade für die Leprazellen ist, zum Teil mit Hilfe der vitalen Färbung, durch Herxheimer, Chuma und Guyo der histiozytäre Charakter der Leprazellen sichergestellt worden. Und Gleiches gilt für die übrigen Infektionsgeschwülste. Das Interessante aber ist, daß die Art der zelligen Zusammenlagerung, die Art der besonderen Zellveränderungen für jede dieser Infektionskrankheiten etwas Charakteristisches hat. Der Epitheloidzellentuberkel ist durch die faserige Zwischensubstanz und die Riesenzellen, der Lepraknoten durch die besonderen bazillenhaltigen Zellen, der typhöse Knoten durch die mehr rundlichen blutkörperchenhaltigen Malloryschen Zellen, das Sporotrichom durch eigenartige lipoidhaltige Zellen, sogenannte Pseudoxanthomzellen ausgezeichnet. In allen diesen Reaktionsprodukten tritt die phagozytäre Tätigkeit der Histiozyten gegenüber den Bazillen und vielfach auch die Vernichtung dieser Bazillen innerhalb dieser Zellen sehr klar zutage. Besonders schön kann man das bei dem Sporotrichom verfolgen, wo nach den Untersuchungen D'Agatas und Lowiess' die intrazellulär aufgenommenen Pilze allmählich verdaut und in die Lipoidsubstanzen umgewandelt werden.

Aber auch hier müssen wir im Auge behalten, daß diese charakteristischen Reaktionsprodukte, der Tuberkel, der Gummiknoten, das Leprom, das Sporotrichom sich erst dann entwickeln, wenn ein gewisser Zustand der Immunität erreicht ist. Diesem Immunitätszustand mit seinen charakteristischen produktiven Reaktionen geht vielfach ein Stadium erhöhter Empfänglichkeit mit einem exsudativen Stadium voraus. Gerade für die phthisische Infektion ist das festgestellt. In der Sensibilisierungsperiode finden wir beim Eindringen der Phthisebazillen in die Lunge mehr das Bild der käsigen Pneumonie, statt das der tuberkulösen Gewebsbildung. Woraus besteht nun das Exsudat der käsigen Pneumonie? Es setzt sich aus Fibrin und spärlichen Leukozyten und vor allem aus großen Zellen zusammen, so daß man von einem großzelligen Exsudat zu sprechen pflegt. Was sind das für große Zellen? Nach Ansicht der meisten Autoren handelt es sich auch hier um ausgewanderte histiozytäre Elemente. Man würde dann annehmen, daß je nach dem Reaktionszustand des Organismus die Histiozyten bald als leicht bewegliche Exsudatzellen, bald als langsam zu knötchenartigen Bildungen zusammenwuchernde Elemente in die Erscheinung treten. Das ist sicher zum großen Teil richtig. Ob freilich alle großen Zellen des phthisischen Exsudats Histiozyten sind, oder ob nicht ein Teil derselben abgestoßene Epithelien sind, ist eine schwer zu entscheidende Frage.

Wir berühren damit ein Gebiet, welches auch eine besondere Funktion des R.E.S. darstellt, nämlich die Reinigung des Organis-

mus von unbelebten Fremdkörpern, z. B. von Ruß. Ich kann hier nur andeuten, daß die sogenannten anthrakotischen Prozesse in der Lunge, in den Lymphdrüsen, im wesentlichen von den histiozytären Elementen bestritten werden. Der Abtransport und die Speicherung dieser Stoffe wird von den histiozytären Elementen besorgt. Darüber sind sich alle Autoren einig. Eine Frage jedoch ist unentschieden, nämlich die nach der Herkunft der sogenannten Staubzellen innerhalb der Alveolen selbst. Nach den Untersuchungen von Haythorn und Foot müßte man annehmen, daß es sich hier auch um ausgewanderte Histiozyten handelt. Untersuchungen von Westhues, welche durch neuere Untersuchungen von Sacks bestätigt und erweitert worden sind, zeigen aber eindeutig, daß es sich nicht um Histiozyten, sondern um Alveolarepithelien handelt. Wenn man den histiozytären Apparat künstlich mit Tusche speichert und dann eine anders färbende Flüssigkeit oder eine Lipoidemulsion, wie es Sacks getan, in die Trachea spritzt, so kann man in der Lunge sehr deutlich schon nach ganz kurzen Zeiträumen eine ausgesprochene Lipoidspeicherung der Alveolarepithelien beobachten, während die tuschegespeicherten Histiozyten der Blutbahn und des Lungengewebes selbst in keiner Weise in die Alveolen eingewandert sind.

Ein letztes Kapitel, was wir noch zu berühren hätten, wären die geschwulstartigen Wucherungen des R.E.S. Auch hier kann ich nur auf die Tatsachen hinweisen, ohne in eine genauere Besprechung einzutreten. Ich habe von den Systemerkrankungen des histiozytären Apparates bei der Gaucherschen Krankheit schon gesprochen[1]). Hier handelt es sich anscheinend um eine sekundäre Beteiligung des R.E.S. an einer primären, anderswo liegenden Stoffwechselstörung. Ähnliches gilt vielleicht für gewisse Fälle von Hämochromatose. Solchen sekundären Erkrankungen des Systems stehen dann aber primäre gegenüber, bei welchen vor allem die Milz durch ihre enorme Vergrößerung in die Augen fällt. In solchen Fällen hat man an eine primäre Erkrankung des R.E.S. im Sinne einer Hyperfunktion, einer Hypersplenie gedacht. So glaubte man vor allem, die Splenomegalie bei der Bantischen Krankheit oder bei der Anaemia splenica infantum auf solche übermäßige Funktion des R.E.S. der Milz zurückführen zu müssen. Indessen liegen die Verhältnisse noch sehr unklar. Die guten Resultate nach Exstirpation der Milz bei der Bantischen Krankheit scheinen ja allerdings für einen primären Sitz der Krankheit in der Milz zu sprechen. Ob aber damit eine primäre Hypersplenie bewiesen ist, scheint mir fraglich. Es könnte auch

1) Über die Gauchersche Krankheit siehe die inzwischen erschienenen Arbeiten von Pick (Med. Klinik, 1924/25 u. Virchows Arch., Bd. 254, 1925), Epstein (Virchows Arch., Bd. 253, 1924) und Lieb (Zeitschr. f. physiol. Chemie, Bd. 140, 1924, S. 305).

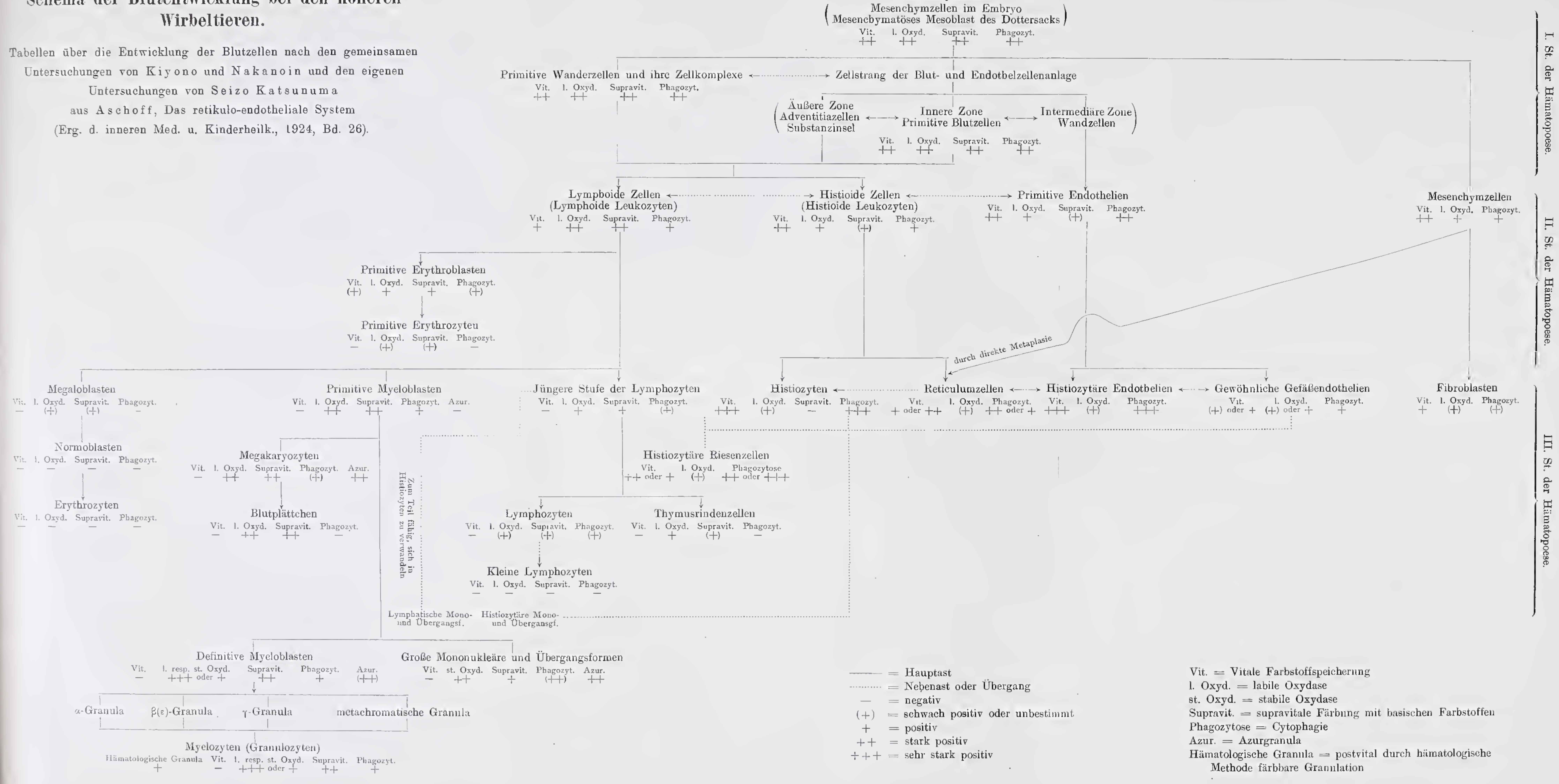
irgendeine chronische Infektion, die hauptsächlich in der Milz lokalisiert ist, die Ursache der ganzen Erkrankung sein. Jedenfalls spricht das histologische Bild nicht für eine reine Hyperplasie, sondern mehr für eine toxisch entzündliche Reizung, die neben der Wucherung der histiozytären Elemente gleichzeitig zu einem charakteristischen Umbau der Milz Veranlassung gibt. Ganz ähnlich liegen nach Untersuchungen meines Schülers Dürr die Verhältnisse bei der splenomegalischen Leberzirrhose. Ich kenne also bisher kein sicheres Beispiel einer rein funktionellen, sozusagen idiopathischen, Hyperfunktion des R.E.S.

Wohl aber muß zugestanden werden, daß systemartige Erkrankungen desselben vorkommen, welche in das Gebiet der leukämischen Wucherungen hineingehören. Das sind dann die eigenartigen Fälle von sogenannten Monozyten- oder Stammzellenleukämien, wie sie von verschiedenen Autoren beschrieben worden sind. Wie weit aber diese Monozyten wirklich auf das R.E.S. zurückgeführt werden können, ist noch sehr zweifelhaft. Endlich sind umschriebene leukämieähnliche Wucherungen an einzelnen Provinzen des R.E.S. beschrieben worden.

Ganz bekannt ist, daß man, besonders durch kolloidale Metalllösungen, den histiozytären Apparat und den mit ihm anscheinend aufs engste verknüpften Blutbildungsapparat so intensiv reizen kann, daß dadurch leukämieähnliche Wucherungen beim Tiere erzeugt werden. Das hat besonders Pentimalli für das Wismut gezeigt, während schon ältere und jüngere Angaben von Heinz, Nissen usw. die große Bedeutung des kolloidalen Silbers usw. für diese Wucherungen des granulopoetischen Systems aufgedeckt haben. Daß bei Anwendung dieser kolloidalen Metallösungen nicht nur die Metalle, sondern auch die für die kolloidale Lösung benützten Eiweißkörper eine wichtige Rolle spielen können, hat zuerst Pentimalli gezeigt. Daraus ergibt sich eine Erklärung für die Wirkung der heute so viel angewandten Reizkörpertherapie mit Eiweißkörpern aller Art. Auch diese greift, wie die histologische Untersuchung zeigt, mindestens zum Teil, am R.E.S. an.

Zum Schlusse muß ich darauf hinweisen, daß auch echte Geschwülste aus dem R.E.S. hervorgehen können. Ihre Abgrenzung von den Tumoren der gewöhnlichen Lymph- und Blutendothelien ist allerdings bei unserer heutigen Kenntnis dieser Geschwülste nicht möglich. Daß es aber primäre Endotheliome der Milz, des Knochenmarks, der Lympdrüsen usw. gibt, und daß sie einen sehr wechselnden und eigenartigen Aufbau zeigen können, ist besonders durch die ausgezeichneten Untersuchungen von Ewing festgestellt worden. Ich muß mich auch hier mit einem Hinweis auf seine Arbeiten begnügen.

Ob die von Landau und mir als reticulo-endotheliales System umrissenen Zellformen wirklich funktionell zusammengehören, ob wir



Schema der Blutentwicklung bei den höheren Wirbeltieren.
Tabellen über die Entwicklung der Blutzellen nach den gemeinsamen Untersuchungen von Kiyono und Nakanoin und den eigenen Untersuchungen von Seizo Katsunuma aus Aschoff, Das retikulo-endotheliale System (Erg. d. inneren Med. u. Kinderheilk., 1924, Bd. 26).
Mesenchymzellen
Mesenchymzellen im Embryo
Mesenchymatöses Mesoblast des Dottersacks
Vit. ++ l. Oxyd. ++ Supravit. ++ Phagozyt. ++
Primitive Wanderzellen und ihre Zellkomplexe
Vit. ++ l. Oxyd. ++ Supravit. ++ Phagozyt. ++
Zellstrang der Blut- und Endotbelzellenanlage
Äußere Zone Adventitiazellen Substanzinsel
Innere Zone Primitive Blutzellen
Intermediäre Zone Wandzellen
Vit. ++ l. Oxyd. ++ Supravit. ++ Phagozyt. ++
Lympboide Zellen (Lymphoide Leukozyten)
Vit. + l. Oxyd. ++ Supravit. ++ Phagozyt. +
Histioide Zellen (Histioide Leukozyten)
Vit. ++ l. Oxyd. + Supravit. (+) Phagozyt. +
Primitive Endothelien
Vit. ++ l. Oxyd. + Supravit. (+) Phagozyt. ++
Mesenchymzellen
Vit. ++ l. Oxyd. + Phagozyt. +
Primitive Erythroblasten
Vit. (+) l. Oxyd. + Supravit. + Phagozyt. (+)
Primitive Erythrozyten
Vit. — l. Oxyd. (+) Supravit. (+) Phagozyt. —
durch direkte Metaplasie
Megaloblasten
Vit. — l. Oxyd. (+) Supravit. (+) Phagozyt. —
Primitive Myeloblasten
Vit. — l. Oxyd. ++ Supravit. ++ Phagozyt. + Azur. —
Jüngere Stufe der Lymphozyten
Vit. — l. Oxyd. + Supravit. + Phagozyt. (+)
Histiozyten
Vit. +++ l. Oxyd. (+) Supravit. — Phagozyt. +++
Reticulumzellen
Vit. + oder ++ l. Oxyd. (+) Phagozyt. ++ oder +
Histiozytäre Endothelien
Vit. +++ l. Oxyd. (+) Phagozyt. +++
Gewöhnliche Gefäßendothelien
Vit. (+) oder + l. Oxyd. (+) oder + Phagozyt. +
Fibroblasten
Vit. + l. Oxyd. (+) Phagozyt. (+)
Normoblasten
Vit. — l. Oxyd. — Supravit. — Phagozyt. —
Megakaryozyten
Vit. — l. Oxyd. ++ Supravit. ++ Phagozyt. (+) Azur. ++
Histiozytäre Riesenzellen
Vit. ++ oder + l. Oxyd. (+) Phagozytose ++ oder +++
Zum Teil fähig, sich in Histiozyten zu verwandeln
Erythrozyten
Vit. — l. Oxyd. — Supravit. — Phagozyt. —
Blutplättchen
Vit. — l. Oxyd. ++ Supravit. ++ Phagozyt. —
Lymphozyten
Vit. — l. Oxyd. (+) Supravit. (+) Phagozyt. (+)
Thymusrindenzellen
Vit. — l. Oxyd. + Supravit. (+) Phagozyt. —
Kleine Lymphozyten
Vit. — l. Oxyd. — Supravit. — Phagozyt. —
Lymphatische Mono- und Übergangsf.
Histiozytäre Mono- und Übergangsf.
Definitive Myeloblasten
Vit. — l. resp. st. Oxyd. +++ oder + Supravit. ++ Phagozyt. + Azur. (++)
Große Mononukleäre und Übergangsformen
Vit. — st. Oxyd. ++ Supravit. + Phagozyt. (++) Azur. ++
α-Granula
β(ε)-Granula
γ-Granula
metachromatische Granula
Myelozyten (Granulozyten)
Hämatologische Granula + Vit. — l. resp. st. Oxyd. +++ oder + Supravit. ++ Phagozyt. +
—— = Hauptast
.... = Nebenast oder Übergang
— = negativ
(+) = schwach positiv oder unbestimmt
+ = positiv
++ = stark positiv
+++ = sehr stark positiv
Vit. = Vitale Farbstoffspeicherung
l. Oxyd. = labile Oxydase
st. Oxyd. = stabile Oxydase
Supravit. = supravitale Färbung mit basischen Farbstoffen
Phagozytose = Cytophagie
Azur. = Azurgranula
Hämatologische Granula = postvital durch hämatologische Methode färbbare Granulation
I. St. der Hämatopoese.
II. St. der Hämatopoese.
III. St. der Hämatopoese.

berechtigt waren, sie als ein System zusammenzufassen, muß zukünftige Forschung zeigen. An diesen Forschungen haben die amerikanischen und japanischen Kollegen den größten Anteil gehabt. Ich freue mich, diesen Vortrag gerade in Kyoto halten zu dürfen. Ich bin überzeugt, daß wir von der Mitarbeit der japanischen Kollegen einen wesentlichen Fortschritt bis zur letzten Klärung dieser Frage erwarten dürfen.

Literatur.

Die genaueren Literaturangaben finden sich bei

Aschoff, L., Das reticulo-endotheliale System. Ergebn. d. inn. Med. u. Kinderheilk., 1924, Bd. 26.

VIII.

Über den Ort der Gallenfarbstoffbildung[1]).

Die berühmten Versuche von Minkowski u. Naunyn an entleberten Gänsen, bei denen sie trotz schwerer Arsenwasserstoffvergiftung keinen Ikterus auftreten sahen, schien die Frage der Gallenfarbstoffbildung endgültig gelöst zu haben. Man mußte aus diesen Versuchen schließen, daß nur die Leber selbst Sitz der Gallenfarbstoffbildung war. Man formulierte daraus den Satz: „Ohne Leber keine Gallenfarbstoffbildung", „ohne Leber kein Ikterus". Man erkannte daher nur noch einen hepatogenen, aber keinen hämatogenen Ikterus an.

Diese Lehre von Minkowski und Naunyn ist nun in neuerer Zeit durch zwei Beobachtungen in ihrer Gültigkeit stark erschüttert worden. Einmal konnten Whipple u. Hooper durch anscheinend einwandfreie Versuche zeigen, daß bei Ausschaltung der Leber oder gar der Baucheingeweide aus der Zirkulation doch noch Gallenfarbstoff im Blutplasma gebildet wird. Andererseits führten Untersuchungen von Mac Nee an dem gleichen Objekt, an welchem Minkowski u. Naunyn ihre Beobachtungen angestellt hatten, zu der Vermutung, daß bei der physiologischen Bildung des Gallenfarbstoffs nicht so sehr die Leberzellen, als vielmehr die in das Lebergewebe eingeschlossenen reticuloendothelialen Elemente, die Kupfferschen Sternzellen beteiligt sein konnten.

Über ähnliche Beobachtungen wie Mac Nee berichtete später auch Kyes. Er kam zu gleichen Vermutungen wie Mac Nee. Beide begründeten dieselben damit, daß die Kupfferschen Sternzellen schon normalerweise, aber noch viel stärker beim Arsenwasserstoffikterus an der Phagozytose der roten Blutkörperchen und der Verarbeitung derselben zu Eisen und eisenfreiem Farbstoff beteiligt sind.

Jedenfalls waren die Versuche von Minkowski u. Naunyn nicht eindeutig, denn mit der Leber waren nicht nur die Leberzellen, sondern auch die reticuloendothelialen Elemente, das sogenannte „Milz-

---

1) Als Vortrag zum ersten Mal gehalten in der Freiburger mediz. Gesellschaft am 28. Dezember 1923 (s. Klin. Wochenschr., 1924, Nr. 22).

gewebe" in der Leber entfernt. Da nun die Vögel eine auffallend kleine Milz und sehr wenig Knochenmark, aber eine sehr große Leber besitzen, so steckt verhältnismäßig viel Milzgewebe in ihrer Leber darin.

Es mußte also die Frage über die Gallenfarbstoffbildung und den Ikterus ganz anders formuliert werden. Es durfte nicht heißen: Gibt es nur eine hepatogene Gallenfarbstoffbildung und nur einen hepatogenen Ikterus?, sondern die Frage mußte lauten: Gibt es nur eine hepatozelluläre Gallenfarbstoffbildung und einen hepatozellulären Ikterus? Die Antwort darauf suchte zunächst Lepehne zu geben, indem er den reticuloendothelialen Apparat und damit auch die Kupfferschen Sternzellen der Leber durch eine weitgetriebene Speicherung mit Collargol funktionell zu lähmen versuchte. Er glaubte in seinen Fällen eine deutliche Abnahme der Gallenfarbstoffbildung beobachten zu können. Diese Versuche haben allerlei Widerspruch und Einwendungen erfahren. Man glaubt auf Grund gegensätzlicher experimenteller Ergebnisse nicht nur die Schlußfolgerungen Lepehnes, sondern auch die Vermutungen Mac Nees als widerlegt und abgetan betrachten zu dürfen. Ich möchte heute zu diesem Problem von neuem Stellung nehmen.

Als ich seinerzeit auf Grund der experimentellen Studien von Mac Nee und Lepehne darauf hinwies, daß in der Frage der Gallenfarbstoffbildung neben den Leberzellen auch dem reticuloendothelialen Apparat erhöhte Aufmerksamkeit geschenkt werden müßte, glaubte ich, daß damit ein neuer Weg zur Lösung des schwierigen Problems gegeben sei. Unsere Auffassung von der vorwiegenden Beteiligung dieser Zellen an dem Abbau des Hämoglobinkomplexes und der Bildung des Bilirubins gründete sich vor allem auf histologische Befunde. Die daraus gezogenen Schlußfolgerungen wurden durch die Speicherungsversuche Lepehnes bis zu einem gewissen Grade gestützt. Aber wenn sich auch herausstellen sollte, daß es sich bei den Versuchen Lepehnes nur um Zufallsbefunde handelte, in dem Sinne, daß gerade hier eine Lähmung des R.E.-Systems durch die Speicherung erzielt worden war, während in andern Fällen die sogenannte Blockade ohne Wirkung bleibt oder im Gegenteil eine Beschleunigung der Gallenfarbstoffbildung bedingt, d. h. im Sinne einer Reizung wirkt, so würden alle diese Ergebnisse, so widersprechend sie sind, die histologischen Befunde nicht aus der Welt schaffen. Ich darf noch einmal in die Erinnerung zurückrufen, daß die Frage nach der näheren Beteiligung der Reticuloendothelien an der Bildung des Gallenfarbstoffs bei den verschiedenen Tieren ausdrücklich offen gelassen wurde. Während bei den Vögeln eine direkte, bei den Ratten jedenfalls eine indirekte Beteiligung derselben an dem Umbau des Hämoglobins wahrscheinlich gemacht werden konnte, gelang ein solcher

Nachweis bei den Kaninchen nicht. Hier mußten also humorale Kräfte im Spiele sein (Lepehne). Jedenfalls wurde von Anfang an betont, daß die Verhältnisse bei den einzelnen Tierarten verschieden lagen. Der Grund dafür war zum Teil ein rein morphologischer, insofern Stärke und Anordnung des R.E.-Systems bei den verschiedenen selbst nahe verwandten Tieren ungemein wechselnd sein konnte, worauf bei Deutung der Befunde immer noch nicht genügend geachtet wird. Endlich haben wir nicht unterlassen, darauf hinzuweisen, daß die Frage nach der Beteiligung der Leberzellen selbst an der Gallenfarbstoffbildung eine offene blieb. Es gab hier drei Möglichkeiten: Entweder dienen die Leberzellen nur als Ausscheidungsorgan des fertigen Farbstoffs oder sie machen den im wesentlichen fertigen Farbstoff durch irgendwelche Umlagerungen physikalischer oder chemischer Natur ausscheidungsfähig, oder endlich sie produzieren den Farbstoff aus dem noch nicht weiter verarbeiteten Hämoglobin. Bei der Abschätzung der drei genannten Möglichkeiten entschieden wir uns, und zwar gerade auf Grund der histologischen Befunde, gegen die letzte und für die erste Annahme, wobei wir die Möglichkeit einer physikalisch-chemischen Umlagerung des im wesentlichen fertigen Bilirubins durch die Leberzellen offen ließen. So schreibt Mac Nee: „Was dagegen mit dem eisenfreien Teil des Farbstoffs geschieht, ob aus ihm direkt oder durch eine besondere Verarbeitung das Biliverdin der Galle hervorgeht, muß vorläufig unbeantwortet bleiben.“ Ich selbst habe die Möglichkeit der Modifikation eines bereits bilirubinähnlichen, durch andere Zellen oder Säfte umgewandelten Hämoglobins seitens der Leberzellen ebenfalls hervorgehoben. Allerdings sprechen die morphologischen und klinischen Befunde beim toxischen hämolytischen Ikterus mehr zu Gunsten einer Fertigbildung des Gallenfarbstoffs im Körper oder im Blute selbst ohne Mitbeteiligung der Leberzellen.

Gegen die Deutung dieser morphologischen Bilder ist besonders von Rosenthal u. Fischer Einspruch erhoben worden. Sie glauben, daß es sich hier im wesentlichen um die Folgen des Blutikterus handle. Die Kupfferschen Sternzellen nehmen eben alles Fremdartige oder Überflüssige aus dem Blute in sich auf und so natürlich auch den Gallenfarbstoff und das Eisen. So wären die Bilder bei den vergifteten Tauben als Resorptionsbilder zu deuten. Wenn diese Kritik zu Recht bestände, so müßte sie sich auch gegen die Versuche von Minkowski u. Naunyn wenden. Für diese beiden Autoren bestand nicht der geringste Zweifel, daß in den Kupfferschen Sternzellen aus dem bei der Arsenwasserstoffvergiftung frei gewordenen Hämoglobin sowohl Gallenfarbstoff wie Eisen abgespalten würde. Sie beschreiben in ihrer Abhandlung diese Umwandlung ganz eindeutig. Sie zeigen auch, daß es sich tatsächlich um Gallenfarbstoffbildung

dabei handelt. Sie bemerken am Schlusse ihrer Auseinandersetzung wörtlich: „Das Biliverdin muß in den blutkörperchenhaltigen Zellen und dann natürlich aus dem zersetzten Blutfarbstoff entstanden sein. Eine Aufnahme von etwa außerhalb der Zellen gebildeten, durch Gallenfarbstoff gefärbten Partikeln aus dem Blute ist deshalb ausgeschlossen, weil derartige grüne Partikel nicht frei im Blute gefunden werden.“ Wie viel richtiger diese beiden Autoren die Befunde im Gegensatz zu Rosenthal und Fischer gedeutet haben, werden wir noch später sehen. Ich kann mich jedenfalls nur Minkowski u. Naunyn anschließen. Sie schreiben ausdrücklich: „Es ist nach dem Auftreten des Biliverdins in den blutkörperchenhaltigen Zellen sicher, daß diese in den in ihm enthaltenen Blutfarbstoff Material für die Gallenfarbstoffbildung in der Leber liefern.“ Auch das unterstreiche ich zustimmend. Nun aber glauben Minkowski u. Naunyn, daß auch in den Leberzellen Gallenfarbstoff gebildet wird. Sie schreiben allerdings dazu: „Die Resultate unserer Versuche sind über diesen Punkt leider nicht eindeutig. In den Leberzellen konnten wir unzersetztes Hämoglobin nie finden.“ Während sie also die Gallenfarbstoffbildung aus Hämoglobin in den Kupfferschen Sternzellen für sicher und bewiesen halten, erklären sie die Gallenfarbstoffbildung in den Leberzellen nur für wahrscheinlich. Den einzigen Grund, den sie dafür anführen können, daß die Kupfferschen Sternzellen nicht die alleinigen Produzenten des Gallenfarbstoffs sind, ist der, daß ihrer Meinung nach die Zahl der blutkörperchenhaltigen Zellen, d. h. damit auch der gallen- und eisenhaltigen Zellen, in der Leber zu gering wäre, um damit die Menge der gebildeten Galle erklären zu können. Sie glaubten um so mehr an die unzureichende Tätigkeit dieser Zellen, als sie weder in der Milz noch im Knochenmark Gallenfarbstoffbildung in den dort auch auftretenden blutkörperchenhaltigen Zellen nachweisen konnten.

Wir sehen also, wie außerordentlich schwierig sich die Entscheidung für Minkowski und Naunyn gestaltete. Wenn es gelingen könnte, die von Minkowski u. Naunyn gegen die ausschließliche Bedeutung der Kupfferschen Sternzellen für die Gallenfarbstoffbildung bestehenden Bedenken zu beseitigen, so wäre damit jeder Zwang gefallen, die Gallenfarbstoffbildung in die Leberzellen zu verlegen, für die Minkowski u. Naunyn sonst nicht den geringsten Beweis aus ihren eigenen Präparaten bringen konnten. Diese Bedenken glaubten wir nun durch unsere früheren Arbeiten zerstreut zu haben. Mac Nee konnte nicht nur gallenführende Zellen in Milz und Knochenmark nachweisen, sondern gleichzeitig die wichtige Beobachtung machen, daß die gallen- und eisenführenden Kupfferschen Sternzellen der Leber in großen Massen äußerst schnell aus der Leber entfernt werden, um sich erst in den Lungengefäßen auf-

zulösen. Es findet also eine dauernde Desquamation dieser Zellen und eine dauernde Abgabe von Gallenfarbstoff in das Blut statt. So ist es selbstverständlich, daß man aus der Zahl der in der Leber noch vorhandenen Zellen gar keinen Schluß auf ihre Anteilnahme an der Gallenfarbstoffbildung ziehen darf, wenn man nicht ihr weiteres Schicksal in den Lungengefäßen mitberücksichtigt. Trotz alledem blieb der Einwand möglich, daß die von Minkowski u. Naunyn. sowie von MacNee und mir als Hämoglobinaufnahme und Hämoglobinverarbeitung seitens der Kupfferschen Sternzellen gedeuteten Bilder tatsächlich nur Resorptionserscheinungen dieser Zellen gegenüber dem übermäßig im Blute auftretenden, aus den Leberzellen stammenden Gallenfarbstoffe wären. Auf diesen Punkt wird also noch später einzugehen sein.

Ein weiterer Einwand betrifft die Lepehneschen Versuche mit der Collargolspeicherung. Ich darf hier vorausschicken, daß sich die nachfolgenden Untersucher nicht immer an die vorsichtige Abschätzung der Lepehneschen Versuchsergebnisse gebunden hielten. Lepehne kam zu dem Schlusse, daß bei gewissen Tieren ein hämolytischer Ikterus ohne Beteiligung der Leberzellen durch seine Versuche wahrscheinlich gemacht sei, daß hier also auf eine anhepatozelluläre Gallenfarbstoffbildung und zwar seitens der Kupfferschen Sternzellen zurückgegriffen werden müsse. Er glaubte für die Tauben nachgewiesen zu haben, daß durch Collargolspeicherung eine Art Lähmung des R.E.-Apparates und damit eine Verzögerung oder Verminderung der Gallenfarbstoffbildung erzielt werden könnte. Von einer vollständigen oder sicheren Unterdrückung der Gallenfarbstoffbildung war bei ihm keine Rede. Noch weniger behauptet er das für die Ratten und garnicht für die Kaninchen. Will man also die Lepehneschen Angaben nachprüfen, so mußte man sich genau an die Tierart und die Speicherungsart halten. Bisher haben nur Rosenthal u. Melchior solche Kontrollversuche ausgeführt[1]). Bis jetzt sind dieselben Versuche an Tauben mit Collargolspeicherung und Arsenwasserstoffvergiftung noch von keinem Nachuntersucher in genügender Zahl wiederholt worden. Die sonst gegen diese Versuche vorgebrachten Einwände werden ihre Berücksichtigung finden, sobald die Beschaffung des nötigen Tiermaterials in Deutschland wieder möglich ist. Vorläufig glauben Rosenthal u. Melchior auf Grund ihrer Speicherungs- und Vergiftungsversuche an Hunden und Katzen die Beteiligung des R.E.-Apparates an der Gallenfarbstoffbildung ausschließen zu können. Auch Bieling u. Isaac lehnen auf Grund ihrer Mäuse- und Meerschweinchenversuche über Hämolysin- und Ikterusbildung die

1) Y. Kon sah bei Anwendung von Cholagoga (4proz. Salizylsäurelösung) bei Tauben starke Erythrozytophagie besonders in der Leber (Jap. Pathol. Ges.. 1919, S. 76).

Theorie von der Gallenfarbstoffbildung in den Reticuloendothelien ab. Sie glauben, daß durch ihre Versuche die alte Lehre von Minkowski und Naunyn, nach der sowohl die Gallenfarbstoffbildung, wie die Ausscheidung als Funktion der Leberzellen aufzufassen ist, gestützt wird. Sie schließen aus ihren Versuchen an gespeicherten Mäusen, daß die Rolle der Reticuloendothelien nach Herstellung einer intravitalen Hämolyse „ausgespielt ist". Die weitere Verarbeitung des Blutfarbstoffs in Gallenfarbstoff ist nicht mehr ihre Aufgabe. Die Autoren stellen sich damit in vielleicht unbewußten Gegensatz auch zu Minkowski u. Naunyn, welche ebenso wie MacNee und ich ausdrücklich die Gallenfarbstoffbildung in den Reticuloendothelien aus dem Hämoglobin betonen.

Sind nun tatsächlich die Versuche von Rosenthal u. Melchior, Rosenthal u. Fischer, Bieling u. Isaac gegen die Theorie der Beteiligung der Reticuloendothelien an der Gallenfarbstoffbildung zu verwenden? Ich glaube nicht. Ich habe schon an anderer Stelle hervorgehoben, daß die Beteiligung dieser Zellen an dem Hämoglobinabbau eine sehr verschiedenartige sein kann. Bald kann das Hämoglobin, wie bei den Tauben von diesen Zellen direkt aufgenommen und weiter umgewandelt werden. Bald können die Zellen irgendein Ferment an das Blut abgeben, welches die Weiterverarbeitung des Hämoglobins im Blute selbst ermöglicht. Daß humorale Prozesse für gewisse Tiere, z. B. Kaninchen angenommen werden müssen, haben wir von Anfang an betont. Ich sehe ganz davon ab, daß auch die Art der Hämoglobinaufnahme, ob in Form der roten Blutkörperchen selbst oder in gelöstem Zustande, auch noch von Tierart zu Tierart wechseln kann. Bei einer solchen verwickelten Lage der Dinge ist es durchaus zu begreifen, daß eine relativ so rohe Methode der Zellbeeinflussung, wie sie die Speicherung darstellt, ebensogut zu Lähmungen, wie auch zu Reizungen der Zellen führen kann, ja, daß für die verschiedenen Funktionen derselben Zelle Lähmung und Reizung nebeneinander bestehen kann. So ist es denkbar, daß durch die Speicherung die phagozytäre Eigenschaft für korpuskuläre Elemente gelähmt, dagegen die Ausscheidung wirksamer Fermente erhöht wird.

Jedenfalls nimmt es mich nicht wunder, daß gerade für die fermentartig wirkenden Substanzen, wie etwa die Hämolysine, nach Speicherungsversuchen eine Vermehrung im Blute festgestellt wurde. Ich verweise auf die neuesten Arbeiten von Pfeiffer u. Standenath. So konnte auch Herr Dr. Kodama im hiesigen Institut feststellen, daß bei Hunden nach Collargolspeicherung und gleichzeitiger Toluylendiaminvergiftung die Gallenfarbstoffbildung etwas früher im Blut auftritt als bei nicht gespeicherten Hunden; doch bedarf das weiterer Kontrollen. Umgekehrt ließ sich die Hämolyse des Taubenblutes durch Phenylhydrazin in keiner Weise durch die Speicherung

beeinflussen. Sie verlief an gespeicherten und nicht gespeicherten Tieren in gleicher Weise. Das ist durchaus verständlich, da es sich nur um einen rein humoralen Vorgang handelt; dagegen ließ sich sehr schön zeigen, daß die Phagozytose der geschädigten roten Blutkörperchen seitens der mit Collargol beladenen R.E.-Zellen nicht mehr stattfand. Daß gerade diese phagozytären Eigenschaften relativ leicht zu beeinflussen und damit die Zelle gegen andere korpuskuläre Elemente zu blockieren ist, haben auch die Versuche von Nissen gezeigt.

Ich kann also nicht anerkennen, daß durch den negativen Ausgang von Blockierungsversuchen irgendeine Entscheidung in der Frage der Mitbeteiligung der Reticuloendothelien in der Gallenfarbstoffbildung herbeigeführt sei[1]). Gegen die Mehrzahl der Versuche muß ich auch den Einwand erheben, daß sie mit viel massiven Giftdosen ausgeführt worden sind. Da lassen sich zeitliche Verschiedenheiten in dem Auftreten des Gallenfarbstoffs im Blute gar nicht genügend kontrollieren, und nur um Beschleunigungen oder Verlangsamungen des ganzen Prozesses kann es sich handeln, da eine völlige Unterdrückung jedenfalls nur für ganz kurze Zeitperioden in Frage kommen kann. Das geht übrigens auch aus den Arbeiten Lepehnes deutlich hervor.

Der dritte Einwand kommt von den Klinikern: Minkowski, Krauß und Bergmann halten an dem Primat der Leberzellen fest. Dabei wird allerdings immer betont, daß außerhalb der Leberzellen sehr wohl eine Gallenfarbstoffbildung möglich wäre, wie es die Bildung des Hämatoidins in den hämorrhagischen Gehirnherden zeige. Daß das Hämatoidin mit dem Bilirubin identisch ist bzw. einen mit dem Bilirubin übereinstimmenden Körper enthält, ist heute wohl nach den Untersuchungen von Fischer u. Reindel sichergestellt. Die Kliniker leugnen aber die Bildung des Gallenfarbstoffs im Blute außerhalb der Leberzellen und damit die Entstehung eines Ikterus ohne Beteiligung der Leberzellen. Man darf dabei die Betonung nicht auf das Wort Ikterus legen. Wenn Minkowski betont, daß es ohne Leberzellen zwar eine Gallenfarbstoffbildung, aber keinen Ikterus gäbe, so meint er natürlich damit, daß auch die physiologische Gallenfarbstoffbildung seitens der Leberzellen geschieht und nur eine Erkrankung der Leberzellen diese physiologische Gallenfarbstoffbildung zum pathologischen Ikterus steigere. Ich bin der Meinung, daß die Frage des Ikterus vorläufig ganz aus dem Spiele bleiben muß; zunächst muß die Frage entschieden werden: wo entsteht der Gallenfarbstoff unter physiologischen Bedingungen? Erst dann kann die Frage nach dem Ikterus angegriffen werden. Das haben auch Minkowski u. Naunyn

1) Übrigens konnte Elek an der Wenckebachschen Klinik bei Blockierungsversuchen mit Eisenzucker eine deutliche Herabsetzung der Gallenausscheidung finden. M. Murata fand Herabsetzung der Hämolysinwirkung bei tuschegespeicherten Tieren (V. d. Jap. Pathol. Ges., 1916, S. 123).

selbst gefühlt; denn in ihrer berühmten Arbeit über den Arsenwasserstoffikterus bei leberhaltigen und entleberten Gänsen ist dauernd von der Gallenfarbstoffbildung, und zwar auch der physiologischen, die Rede. Ihre ganzen Experimente sollen dazu dienen, zu unterscheiden, ob der Gallenfarbstoff innerhalb oder außerhalb der Leberzellen gebildet wird. Daher wollen auch wir uns auf diese Frage beschränken.

Die Lösung dieses Problems ist dadurch erleichtert worden, daß wir mit Hilfe der Methode von Hijmans van den Bergh heute in der Lage sind, die frühesten Stadien der Gallenfarbstoffanreicherung im Blute, wenigstens bei einem gewissen Schwellenwerte zu erkennen. Diese Methode hat auch zur Unterscheidung des funktionellen von dem mechanischen Bilirubin geführt. Eine einwandsfreie Erklärung für diese Verschiedenheit des angeblich im Blut gebildeten und des erst aus den Gallenwegen zurückresorbierten oder von den geschädigten Leberzellen parapedetisch in die Blutbahn abgegebenen Bilirubins ist bis heute nicht gefunden. Die einfachste Annahme ist die, daß bei der Ausscheidung des Bilirubins durch die Leberzellen irgendeine Abspaltung von einem gekuppelten Körper stattfindet. Es ist aber ebensogut denkbar, daß das Bilirubin nur bis zu einer gewissen Menge abgesättigt bzw. gekuppelt werden kann, der etwaige Überschuß als ungekuppeltes Bilirubin auftritt. Ich weiß, daß es noch verschiedene andere Erklärungsmöglichkeiten gibt. Für die nachfolgenden Mitteilungen ist es gleichgültig, welchen Erklärungen man zustimmen will. Will man vom morphologischen Standpunkt aus das Problem der Gallenfarbstoffbildung weiter fördern, so bleiben nur zwei Möglichkeiten: einmal kann man das Auftreten des Bilirubins im Blute bei den verschiedenen Vergiftungen mit den gleichzeitigen Veränderungen in der Leber vergleichen und festzustellen versuchen, ob dem ersten Auftreten des Bilirubins eine Veränderung der Leberzellen oder der Kupfferschen Sternzellen vorausgeht. Bekanntlich werden von den Anhängern der Theorie der hepatozellulären Gallenfarbstoffbildung die bei Vergiftungen mit Toluylendiamin usw. auftretenden Ikterusformen auf eine besondere Schädigung der Leberzellen, auf eine sogenannte Parapedese zurückgeführt. Wenn wirklich, wie Minkowski und mit ihm Rosenthal, Retzlaff und andere betonen, die Leberzellen durch das ikterogene Gift so geschädigt werden, daß sie den von ihnen gebildeten Farbstoff nicht mehr in die Gallenkapillaren, sondern an die Blutbahn abgeben, so müßte man bei sorgfältiger Untersuchung derselben irgendeine morphologische Unterlage für eine so grobe Dysfunktion, sei es am Kern, sei es am Protoplasma finden. Bleiben die Leberzellen bis zum Auftreten des Gallenfarbstoffs intakt und verändern sich nur die Kupfferschen Sternzellen in irgendeiner charakteristischen Weise, so müßte man das als einen Hinweis auf ihre Beteiligung an der Gallenfarbstoffbildung ansehen.

Das andere Mal war es möglich, durch Ausschaltung der Leber beim Säugetier die von Minkowski u. Naunyn bei den Vögeln erhobenen Befunde nachzuprüfen. Auch hier gibt uns eine neue Methode, nämlich die von Mann u. Magath angegebene, die Mittel an die Hand.

Die erste der beiden Fragen ist von Herrn Dr. Kodama, die zweite von Herrn Dr. Makino am Freiburger Institut bearbeitet worden, und ich möchte kurz über die Ergebnisse berichten.

Alle Versuche des Herrn Dr. Kodama an toluylendiaminvergifteten Hunden zeigten eindeutig, daß selbst bei ausgesprochenem Gehalt des Serums an Gallenfarbstoff, solange dieser die indirekte Reaktion gab, die Leberzellen noch ganz unverändert waren, die Kupfferschen Sternzellen dagegen schon sehr frühzeitig, d. h. vor Auftreten des Gallenfarbstoffs im Serum Schwellung und Durchtränkung mit einem gelblichen Farbstoff zeigten. Es bleibe hier ganz dahingestellt, ob es sich um ein intermediäres Abbauprodukt des Hämoglobins oder bereits um Bilirubin handelt. Nur die Tatsache sei festgestellt: bei möglichst genauer Untersuchung der frühesten Stadien hämolytischer Gallenfarbstoffbildung sind die Kupfferschen Sternzellen bereits in lebhafter Tätigkeit, während an den Leberzellen noch gar keine Veränderungen festzustellen sind. Erst recht fehlen gröbere Verstopfungen der Gallenkapillaren. Wie schon von anderen Autoren, insbesondere Ogata, hervorgehoben, kommen solche für den reinen hämolytischen Ikterus als Quelle nicht in Betracht. Sie sind, wenn sie auftreten, nur eine Folge, nicht die Ursache der Gallenfarbstoffvermehrung im Blute[1]).

Daß man hier das Auftreten des indirekt reagierenden Gallenfarbstoffs auf eine Dysfunktion der Leberzellen zurückführen darf, beweist der Umstand, daß bei längerer Dauer des Ikterus die Gallenkapillaren mit Galle gefüllt werden, was nur möglich ist, wenn die Leberzellen in der natürlich gegebenen Richtung ihr Sekret, allerdings in vermehrter Menge und veränderter Beschaffenheit, sezernieren, also eher eine Hyperfunktion als eine einfache Dysfunktion. Ich bin ganz der Ansicht von Lepehne, welcher das bei dem Toluylendiaminikterus zunächst auftretende indirekte Bilirubin auf eine Mitwirkung des R.E.-Systems zurückführt. Das Auftreten des prompt reagierenden Bilirubins ist, wie die später zu

1) Die Einwände von R. Kaneko und J. Kurose gegen Lepehnes Behauptung, der Ikterus bei Weilscher Krankheit sei ein anhepatozellulärer, kann ich nicht gelten lassen. Die Veränderungen an den Gallenkapillaren sind jedenfalls zu wechselnd, als daß man hier von einem reinen pleiochromischen oder parapedetischen Ikterus sprechen könnte (s. a. K. Hieda, Jap. Pathol. Ges., 1922, S. 81).

besprechenden Unterbindungsversuche am Choledochus zeigen, mit größter Wahrscheinlichkeit auf die Bildung von Gallenthromben zurückzuführen, vorsichtiger ausgedrückt, fällt zeitlich mit der Bildung der Gallenthromben zusammen. Die Bildung dieser Gallenthromben steht wieder mit der Ausscheidung eines besonders zähflüssigen Bilirubins im Zusammenhang. Kann dieser Körper infolge Lähmung des R.E.-Systems nicht entstehen, so kann er auch nicht seitens der Leberzellen sezerniert werden, dann bleiben auch die Gallenthromben und der Stauungsikterus aus. Man hat meines Erachtens in den neueren Arbeiten zu wenig Gewicht auf die das Bilirubin begleitenden Eiweißkörper gelegt. Ich glaube, daß die Ansicht Stadelmanns und Eppingers von der erhöhten Viskosität der toxisch gebildeten Galle zu Recht besteht. Jedenfalls verdient diese Seite der Gallensekretion erneute Untersuchung. Der Abbau des Hämoglobins verläuft eben bei den verschiedenen Tieren und bei den verschiedenen Giften ganz verschieden.

Weitere Versuche wurden mit Unterbindung des Choledochus angestellt. Bekanntlich tritt hierbei im Blutserum zunächst eine verzögerte Gallenfarbstoffreaktion, erst später eine prompte auf (Literatur bei Lepehne und Retzlaff). Beim Hunde ist die erste schon nach 5 Stunden, die zweite etwa 3 Stunden später nachzuweisen. Die Untersuchung der Leber ergab nun den bemerkenswerten Befund, daß die prompte Reaktion erst dann auftrat, wenn sich auch irgendwelche Zeichen der Gallenkapillarverstopfung nachweisen ließen, und zwar in Gestalt deutlicher Gallenzylinder. Die Erklärung ist wohl darin zu suchen, daß zunächst infolge der Choledochusunterbindung das Sekretionsvermögen der Leber für den im Blut sich anhäufenden, anhepatozellulär gebildeten, jedenfalls die verzögerte Reaktion gebenden Farbstoff sinkt. Dieser letztere häuft sich so stark im Blute an, daß er nach gewisser Zeit nachweisbar wird. Die Bildung der Gallenzylinder in den Gallenkapillaren und die Rückstauung der Galle in den Gallenkapillaren bis zu einer Druckhöhe, welche zur Resorption des bereits sezernierten die prompte Reaktion gebenden Farbstoffes führt, nimmt naturgemäß längere Zeit in Anspruch. So hinkt die auf Resorption aus den Gallenwegen zurückzuführende direkte Reaktion der auf vermehrter Produktion im Blut beruhenden verzögerten Reaktion nach. Auf eine andere Möglichkeit des Auftretens der prompten Reaktion sei wenigstens hingewiesen. Es könnte so viel Gallenfarbstoff im Blute angehäuft werden, daß nicht genügend Kuppelungssubstanz für ihn zur Verfügung steht. Sobald erst einmal die direkte Reaktion stärkere Grade erreicht hat, deckt sie die verzögerte Reaktion mehr oder weniger zu. Es ist daher nicht erlaubt, aus der prompten Reaktion des Blutserums auf eine alleinige Resorptions- oder — wie es auch mißverständlich heißt — Stauungsgenese des

Gallenfarbstoffs im Blut zu schließen. Es können sehr wohl zwei Quellen derselben zugrunde liegen: eine Retention des im Blute, mit oder ohne Hilfe bestimmter Zellen gebildeten, die verzögerte Reaktion gebenden Gallenfarbstoffs und eine Resorption prompt reagierenden Gallenfarbstoffs aus den Gallenkapillaren. Die erstere ist nur am Anfang des Prozesses nachweisbar, aber auch später noch wirksam, wenn sie längst durch die andere Reaktion sozusagen unsichtbar gemacht worden ist. Hier wird man immer auf die zweiphasische Reaktion im Sinne Lepehnes achten müssen.

Ich bin überzeugt, daß eine solche Ablösung der verzögerten Reaktion durch die prompte beim Menschen noch häufiger vorkommt, als bisher schon festgestellt ist (Hijmans v. d. B., Lepehne, Retzlaff).

Bei diesen Unterbindungsversuchen wurde von Herrn Dr. Kodama noch ein weiterer Befund erhoben. Alsbald nach der Unterbindung beginnen die Kupfferschen Sternzellen Eisen zu speichern. Nach 24 Stunden enthalten schon alle Zellen mehr oder weniger deutlich Eisenkörnchen; dagegen bleiben die Leberzellen frei. Es sieht ganz so aus, als wenn die Kupfferschen Zellen weiterarbeiteten und das aus dem zerlegten Hämoglobin stammende Eisen weiterspeichern, weil es nicht mehr genügend von den Leberzellen ausgeschieden wird. Umgekehrt sieht man bei den Vergiftungsversuchen (Toluylendiamin) nach 24 Stunden die Leberzellen reichlich mit Eisenkörnchen gefüllt, dagegen die Kupfferschen Sternzellen nur sehr spärlich. Das von Minkowski u. Naunyn vorgebrachte Argument, daß wegen der starken Ablagerung der Eisenkörnchen in den Leberzellen bei schwacher Eisenablagerung in den Kupfferschen Sternzellen eine direkte Verarbeitung des Hämoglobins in den Leberzellen anzunehmen sei, wird damit hinfällig. Wenn die Leberzellen in dem Vergiftungsfalle so stark Eisen speichern, so hängt das nicht von ihrer Beteiligung an der Gallenfarbstoffbildung ab, sondern davon, daß sie hier das im Übermaß gebildete Eisen reichlich ausscheiden und dabei speichern. Unterdrückt man die Eisenausscheidung, wie bei der Choledochusunterbindung, so zeigen sie gar keinen Eisengehalt. Ganz anders die Kupfferschen Sternzellen. Ihre Tätigkeit kann durch Unterbindung des Choledochus nicht unterdrückt werden. An ihnen tritt die Hämoglobin zerlegende Tätigkeit erst recht deutlich in der Eisenreaktion zutage. Eine solche Deutung der Bilder ist bei den Kupfferschen Sternzellen jedenfalls ebenso berechtigt wie diejenige von Minkowski u. Naunyn bei den Leberzellen. Will man aber die Eisenspeicherung in den Kupfferschen Sternzellen nicht als ein Zeichen der intrazellulären Hämoglobinzerlegung anerkennen, sondern sie nur als einen Resorptionsvorgang aus dem Blute betrachten — eine Vorstellung, welcher durchaus Raum gegeben werden muß —, so fallen auch alle

von Minkowski u. Naunyn für die Leberzelle gezogenen Schlußfolgerungen dahin. Denn was für die Kupffersche Sternzelle gilt, muß auch für die Leberzelle gelten. Ich betone noch einmal ausdrücklich, daß diese Bilder nur beim Hunde anzutreffen sind. Bei der Taube liegen die Verhältnisse ganz anders. Unterbindet man hier den Choledochus, so entwickeln sich keine Gallenzylinder in den Gallenkapillaren, wie ja auch kein Biliverdin im Blut auftritt. Anscheinend kommt im Gegensatz zum Hunde keine Rückresorption zustande. Ja, es sieht so aus, als ob trotz der Unterbindung die Gallensekretion seitens der Leberzellen, wenn auch verlangsamt, doch noch weiter vor sich ginge, da die Leberzellen deutlich Eisen speichern, die Kupfferschen Sternzellen viel weniger. Dabei besteht deutlicher Ikterus und deutlicher Bilirubingehalt des Serums.

Vielleicht darf ich hier noch ein kurzes Wort zur Phagozytose von Gallenfarbstoff in den Kupfferschen Sternzellen sagen. Derselbe tritt in den Kupfferschen Sternzellen nur bei ausgesprochener Gallenthrombenbildung in den Gallenkapillaren oder bei sonst stark ausgesprochenen Blutikterus auf. Im ersten Falle werden, wie T. Ogata gezeigt hat, ganze Bruchstücke von Gallenzylindern seitens der Kupfferschen Sternzellen gefressen. Im anderen Falle beladen sich die Kupfferschen Sternzellen mit feinkörnigem Gallenpigment. Die Veränderungen, welche man jedoch in frühen Stadien der Toluylendiaminvergiftung an den Kupfferschen Sternzellen sieht, und diejenigen, die MacNee seinerzeit bei der Arsenwasserstoffvergiftung der Tauben beobachten konnte, sind weder mit dem einen noch dem anderen Vorgang zu identifizieren. Sie stellen etwas ganz Besonderes dar und können daher nicht, wie es Rosenthal und Fischer versuchen, als einfache Phagozytose oder Resorption von fertigem Gallenfarbstoff seitens der Kupfferschen Sternzellen gedeutet werden.

Man sieht nämlich bei dem Arsenwasserstoffikterus der Tauben im Gegensatz zu den Verhältnissen beim Stauungsikterus schon sehr früh eine starke Eisenspeicherung der Kupfferschen Sternzellen, während die Leberzellen noch gar keine Eisenkörnchen aufweisen. Da in beiden Fällen deutlicher Ikterus besteht, so müßte man, wenn es sich nur um Speicherung der einzelnen Bestandteile aus dem Blute handeln würde, ganz das gleiche Bild erwarten. Es liegen aber gerade umgekehrte Bilder vor. Man kann auch deutlich verfolgen, wie beim Arsenwasserstoffikterus das Eisen aus den aufgenommenen roten Blutkörperchen in loko abgespalten wird und um so deutlicher hervortritt, je mehr die roten Blutkörperchen verschwinden. Daß dabei in den Kupfferschen Sternzellen Gallenfarbstoff in Tropfen sichtbar wird, bei dem Stauungsikterus aber nicht, sei auch noch als Unterschied erwähnt. Also können die Bilder der Kupfferschen

Sternzellen bei der Arsenwasserstoffvergiftung der Tauben nicht auf Resorption fertiger Stoffe aus dem Blute bezogen werden.

War somit das Auftreten einer von Schädigung der Leberzellen oder von Gallenthrombenbildung unabhängigen Gallenfarbstoffbildung im Blute wahrscheinlich gemacht, so konnte immer noch der Einwand vorgebracht werden, daß eben die morphologisch anscheinend gesunden Leberzellen in diesen pathologischen Fällen (frühe Stadien der Toluylendiaminvergiftung, Choledochusunterbindung) durch sogenannte Parapedese die Galle statt in die Gallenkapillaren in das Blut hätten zurücktreten lassen. Wenn auch bisher kein Morphologe sich einen solchen Sekretionsvorgang in einer dem chemischen Gefälle entgegengesetzten Richtung vorstellen kann, so mußte man doch diesem Einwand zuvorkommen. Das war nur möglich durch Ausschaltung der Leber selbst. Herr Dr. Makino hat das sowohl mit Unterbindung aller Gefäße nach Eckscher Fistel, wie auch durch Exstirpation der ganzen Leber nach umgekehrter Eckscher Fistel (Methode von Mann) zu erreichen versucht. Konnte er auch seine Hunde nicht so lange am Leben erhalten, wie es allem Anschein nach den Urhebern dieser Methoden sowie Bickel möglich gewesen ist, so war doch die Zeit lange genug, um das Auftreten genügend großer Mengen von Gallenfarbstoff verfolgen zu können. Das war besonders leicht möglich, wenn nach der Ausschaltung oder Exstirpation der Leber, deren vollkommene Entfernung jedesmal genau bei der Obduktion geprüft wurde, Hämoglobin intravenös eingespritzt wurde. Um aber so wenig Fehlerquellen wie möglich zu schaffen, wurden die Tiere auch ohne Hämoglobininjektion beobachtet. Auch dann trat nach ca. $3^1/_2$ Stunden deutlicher Farbstoffgehalt im Blute auf. Makino konnte also die Angaben von Bickel nur bestätigen. Es wäre nun denkbar gewesen, daß bei der Exstirpation der Leber etwas Galle in die Blutbahn gepreßt worden wäre. Dem kann man entgegenhalten, daß bei der vorsichtigen Ausschaltung der Leber durch Unterbindung der Gallenfarbstoff in fast der gleichen Zeit wie nach der Exstirpation im Blute auftritt. Es kann sich also nicht um die Folgen mechanischer Galleneinpressung in die Blutbahn handeln. Noch ein letzter Einwand ist denkbar. Retzlaff hat, wie er glaubt, nachgewiesen, daß schon physiologischerweise eine Resorption von Bilirubin aus dem Darm stattfindet. Er erklärt damit die physiologische Bilirubinämie. Er weist dabei auf die Tatsache hin, daß 20—60 Minuten nach Einführung von Magnesiumsulfat in das Duodenum regelmäßig eine Zunahme des Bilirubingehalts im Blute auftritt. Nun ist aber nur das verzögert reagierende, nicht das prompt reagierende Bilirubin vermehrt. Es ist sehr wohl denkbar, daß es sich hier nur um eine kurz vorübergehende Ausschüttung von fertigem Bilirubin aus der Milz oder sonstwoher gehandelt haben kann. Wenn es sich wirklich um eine Re-

sorption von Galle aus dem Darm gehandelt hätte, so wäre auch eine dauernde Zunahme des Bilirubingehalts im Blute während der Verdauung zu erwarten. Aber die Beobachtungen von Meyer und Knüpfer stehen dazu im Gegensatz. Sie finden 2—5 Stunden nach der Nahrungsaufnahme ein deutliches Absinken des Bilirubingehalts. Sie erklären das, wohl mit Recht, durch eine vermehrte Sekretion des physiologischerweise gebildeten Bilirubins durch die Leber. Mit dieser ihrer Auffassung läßt sich auch die Hungerbilirubinämie sehr gut verstehen. Kommt keine Verdauung zustande, so steigt der Druck im Gallengangssystem langsam an. Die Sekretion der Leber verlangsamt sich. Das physiologischerweise außerhalb der Leberzellen gebildete Bilirubin nimmt im Blute zu. Warum gerade im Hungerzustand, wo wenig Galle in das Duodenum übertritt, besonders viel Galle aus dem Darm resorbiert werden soll, wie es die Theorie von Retzlaff verlangt, ist nicht recht zu verstehen. Auch spricht der Befund von Schiff über Ikterus mit verzögerter Bilirubinreaktion des Blutes bei kongenitalem Verschluß der Gallenwege jedenfalls gegen die Annahme, daß alles im Blute auftretende Bilirubin mit verzögerter Reaktion aus dem Darm resorbiert sein muß. Retzlaff beruft sich auf zwei Versuche am Hunde, bei welchem er nach Einfuhr von Ochsengalle in den Hundedarm Gallenfarbstoff in dem Ductus thoracicus und im Pfortaderblut auftreten sah. Dr. Makino hat diese Versuche mit völlig negativem Resultat wiederholt. Diesen Widerspruch aufzuklären, ist uns bisher nicht gelungen. Auffallend ist ja, daß der von Retzlaff in der Lymphe des Ductus thoracicus gefundene Gallenfarbstoff nur die verzögerte Reaktion gab. Es muß also bei der Resorption des Bilirubins aus dem Darm die prompte Reaktion in die verzögerte umgewandelt werden. Das ist insofern merkwürdig, als die Resorption des Bilirubins aus den Gallenwegen nur prompt reagierendes Bilirubin übertreten läßt. Man müßte denn annehmen, daß das nach Unterbindung des Choledochus zuerst im Blute auftretende, verzögert reagierende Bilirubin auch aus den Gallenwegen stammt. Aber diese Deutung ist nicht zulässig, da ja der verzögert reagierende Gallenfarbstoff in ganz der gleichen Weise auch bei den entleberten Tieren im Blute auftritt. Also darf man wohl annehmen, daß nur prompt reagierendes Bilirubin aus den Gallenwegen resorbiert wird. Aber Retzlaff betont mit einem gewissen Recht, daß bei der Resorption durch die Darmwand andere Möglichkeiten als bei der Resorption in den Gallenwegen gegeben sind. Dr. Makino hat Versuche darüber angestellt, ob etwa bei Einführung des prompt reagierenden Bilirubins in die Blutbahn irgendeine Änderung eintritt. Jedoch ließ sich nichts davon nachweisen. Um aber die Möglichkeit dieser Resorption vom Darm her auszuschließen, wurde einem gesunden Tiere die Pfortader unterbunden und der Ductus thoracicus

eröffnet. Dann wurde ihm Hämoglobinlösung intravenös injiziert. Es bildete sich in der gleichen Zeit der verzögernd reagierende Gallenfarbstoff wie bei den übrigen Hunden, gleichgültig, ob sie normal waren, ob bei ihnen die Leber ausgeschaltet oder gar exstirpiert worden war.

Die in neuester Zeit mitgeteilten Befunde von Rous über vermehrte Gallenausscheidung durch die Leber nach Eingabe von Galle in den Darm sind auch nicht entscheidend, weil das Auftreten des Gallenfarbstoffs im Pfortaderblut oder peripherischen Blut nicht kontrolliert wurde.

Diese Versuche beweisen wohl einwandfrei, daß beim Hunde unabhängig von der Leber und ohne Mitbeteiligung des im Darm befindlichen Gallenfarbstoffs im Blut Gallenfarbstoff gebildet wird, und zwar in einer so beträchtlichen Stärke, daß sich daraus die täglich mit der Galle ausgeschiedene Menge desselben wohl erklären ließe. Leider leben die Tiere nicht so lange, um das genau feststellen zu können. Man sollte das, wie es Grunenberg getan, mit Hilfe künstlicher Durchblutung überlebender Leber mit verschieden bilirubinreichem Blut experimentell feststellen[1].

Man könnte noch auf einem andern Wege versuchen, die Frage nach der Bildungsstätte des Gallenfarbstoffs zu lösen. Ist die Leber, d. h. sind die Leberzellen die wichtigsten oder gar die alleinigen Bildner des Bilirubins, so müßte bei Hämoglobininjektionen der Gallenfarbstoff im Blute ganz verschieden schnell gebildet werden, je nachdem man die Leber normal durch die Pfortader durchblutet werden läßt oder sie mit Hilfe der Eckschen Fistel überlastet. Schon Whipple u. Hooper konnten zeigen, daß Hunde mit Eckscher Fistel bei Injektion von Lackblut ebenso schnell Bilirubin im Harn auftreten lassen, wie normal. Herr Dr. Makino hat auch für den Gallenfarbstoff im Blute die Versuche nach allen drei Richtungen vorgenommen.

Es hat sich herausgestellt, daß die Bilirubinbildung fast zu gleicher Zeit eintrat. Auch das spricht dafür, daß die wesentliche Bildungsstätte des Gallenfarbstoffs beim Hunde außerhalb der Leber liegt.

Die Versuche von Retzlaff, welcher bei Hunden mit Leberausschaltung trotz Phenylhydrazinvergiftung keinen rechten Ikterus auftreten sah, erklären sich wohl mit der Kürze der Versuchsdauer. Bei seinen leber- und milzhaltigen Hunden trat das Bilirubin frühestens nach 48 Stunden, gewöhnlich erst mehrere Tage nach der Vergiftung

1) Bei meinem Besuch in Rochester (Mayo Clinic, Juni 1924) zeigte mir Mann einen Hund, der nach der Exstirpation der Leber über 12 Stunden lebte und in der Nacht starb. Dieser zeigte, wie ich mich selbst überzeugte, ikterisch gefärbtes Serum. Bei anderen Hunden, die bis zu 20 Stunden am Leben blieben, soll deutlicher Ikterus aufgetreten sein.

auf. Wenn nun auch viel größere Dosen, und zwar intramuskulär, gegeben wurden, so muß man doch die verlangsamte Resorption an einem durch eingreifende Operationen geschwächten Hunde berücksichtigen. Die Zeiten bis zum Tode betrugen 16, 17 und 20 Stunden. In dem letzten Falle trat eine schwache Reaktion auf, die der Verfasser allerdings mit einer ungenügenden Unterbindung der Vena portarum erklärt.

Nun hat in jüngster Zeit Rich Versuche veröffentlicht, welche die von Whipple u. Hooper aus ihren Experimenten gezogenen Schlußfolgerungen stark in Frage stellen, ganz abgesehen davon, daß die Zuverlässigkeit ihrer Methode des Bilirubinnachweises von Retzlaff stark angezweifelt wird. Rich schaltete durch Unterbindung und Resektion die ganzen Unterleibsorgane samt Leber aus und fand dann keine Gallenfarbstoffbildung im Blute. Auch glaubt er, daß schon physiologischerweise so viel Gefäßnebenverbindungen der Leber mit der Nachbarschaft bestehen, daß bei Ausschaltung der Leber nach der Methode von Whipple u. Hooper trotzdem intravenös eingebrachte Tusche in die Leber gelangt. Nach eigenen Versuchen des Herrn Dr. Makino ist aber die Menge des auf diese Weise in die Leber übertretenden Farbstoffes relativ gering. Immerhin könnten diese Gefäßverbindungen genügen, um die Gallenfarbstoffbildung in den Versuchen von Whipple u. Hooper zu erklären. Wir möchten hier ausdrücklich hervorheben, daß unserer Meinung nach eine Beteiligung der Lungengefäßendothelien an der Bildung von Gallenfarbstoff nicht in Frage kommt. Daher sind auch die Versuche von Rich nicht gegen die Theorie der Beteiligung des R.E.S. an der Gallenfarbstoffbildung zu verwenden, weil durch seine Eingriffe der ganze reticuloendotheliale Apparat der Bauchhöhle aus der Zirkulation ausgeschaltet wurde. Es fehlte also an genügender Menge von zelliger oder fermentativ wirksamer Substanz, um Gallenfarbstoff in der betreffenden Zeit auftreten zu lassen. Lebten doch die Hunde in seinen Versuchen durchschnittlich nur $1^1/_2$ Stunden, nur ein Hund blieb 2 Stunden und 10 Minuten, ein letzter 5 Stunden und 30 Minuten am Leben. Nur bei dem letzten Tiere wäre überhaupt eine Bilirubinbildung nach den Versuchen von Dr. Makino zu erwarten gewesen, und zwar nur dann, wenn eben, mit Ausnahme der Leber, die gesamten übrigen Bauchorgane für die Bildung von Gallenfarbstoff zur Verfügung standen. Somit sind die Versuche von Rich für die ganze Frage noch nicht entscheidend.

Wenn wir so zu der Annahme gedrängt werden, daß eine anhepatozelluläre Gallenfarbstoffbildung beim Hunde schon physiologischerweise vorhanden ist, so erscheint es wunderbar, daß wir den Gallenfarbstoff nie im Blute gesunder Hunde finden. Die Erklärung muß darin gesucht werden, daß der Gallenfarbstoffspiegel

des Blutes, der für eine Ausscheidung durch die Leber notwendig ist, so tief liegt, daß mit der Methode von Hijmans van den Bergh noch keine Reaktion ausgelöst wird. Erst wenn dieser Spiegel irgendwie zum Steigen gebracht wird, tritt die Reaktion auf.

Mit der Frage der Gallenfarbstoffbildung hängt diejenige des Ikterus auf das engste zusammen. Die ersten Spuren des Ikterus sind nicht am Harn, sondern am Blute zu prüfen (Hijmans van den Bergh). Warum im einzelnen Falle die Anreicherung des Farbstoffs im Blute so groß wird, daß eine Färbung der Gewebe eintritt, wie weit die Leber hierbei eine unterstützende Rolle spielt, wie sich die beiden verschiedenen Bilirubine in bezug auf ihre Färbekraft der Gewebe verhalten, warum bei bestimmten Ikterusformen Bilirubinkristalle in den Geweben auftreten, bei andern niemals, das alles sind Fragen, die die Zukunft beantworten muß. Aber schon jetzt möchte ich behaupten, daß der Satz „Ohne Leberzellen kein Ikterus" sich als genau so unhaltbar erweisen wird wie der Satz „Ohne Leberzellen keine Gallenfarbstoffbildung"[1]). Nur mit dieser letzteren Frage habe ich es aber in diesem Vortrag zu tun. Meine ganzen Ausführungen würden freilich hinfällig werden, wenn sich herausstellen sollte, daß auch noch andere Körper außer dem Bilirubin die Reaktion von Hijmans van den Bergh im Blutserum geben. Dies ist aber sehr unwahrscheinlich, weil das Auftreten der Reaktion bei normalen Tieren nach Hämoglobininjektion durchaus auf Gallenfarbstoffbildung hinweist, die Reaktion aber bei den leberausgeschalteten und leberexstirpierten Tieren in ganz ähnlichen Zeiträumen auftrat, wie bei den normalen Tieren. Das spricht sehr dafür, daß es sich um ein und dieselbe Substanz, d. h. eben um Gallenfarbstoff gehandelt hat.

Fasse ich alles bisher Bekannte über die Bildung des Gallenfarbstoffs, soweit es sich um die Experimente beim Hunde handelt, zusammen, so darf ich folgendes sagen:

In Übereinstimmung mit Whipple u. Hooper läßt sich eine anhepatische Gallenfarbstoffbildung nachweisen. Bei den nach der Methode von Mann u. Magath leberlos gemachten Hunden trat

---

1) Wenn wir die anhepatozelluläre Bildung des Gallenfarbstoffes anerkennen, so sind wir auch zu einer anderen Einteilung der Ikterusformen genötigt, wie ich das schon an anderer Stelle vorgeschlagen habe. Eine übermäßige Färbung der Gewebe durch Gallenfarbstoff kann zustande kommen:

1. durch übermäßige Bildung des Gallenfarbstoffs außerhalb der Leberzellen (Funktionsikterus oder richtiger Superfunktionsikterus),
2. durch ungenügende Ausscheidung infolge von Schädigung der sezernierenden Leberzellen (Retentionsikterus),
3. durch ungenügende Abfuhr der ausgeschiedenen Gallenfarbstoffe in den Gallenwegen und Rückstauung in die Blutbahn (Resorptionsikterus).

regelmäßig nach intravenöser Hämoglobininjektion in einer bestimmten Zeit Gallenfarbstoffbildung im Blutplasma auf. Auch ohne Hämoglobininjektion kommt es, wenn das Tier den Eingriff lange genug überlebt, zur Gallenfarbstoffbildung. Diese Gallenfarbstoffbildung im Blute konnte nicht auf eine Resorption aus dem Darm zurückgeführt werden, denn diese Gallenfarbstoffbildung trat nach Hämoglobininjektion in gleicher Zeit auch bei leberhaltigen Tieren auf, bei welchen durch Unterbindung der Pfortader und Eröffnung des Ductus thoracicus jede Resorption aus dem Darm ausgeschaltet war. Dieser anhepatisch im Blute gebildete Gallenfarbstoff tritt so reichlich auf, daß damit die natürliche Tagesmenge des mit der Galle ausgeschiedenen Gallenfarbstoffs gesichert sein könnte, falls das Tier lange genug leben würde.

Daß bei der Gallenfarbstoffbildung nicht die Leberzellen, sondern der reticuloendotheliale Apparat, d. h. das Milzgewebe außerhalb und innerhalb der Leber, eine wichtige Rolle spielt, bestätigen die morphologischen Untersuchungen, wo wir bei toxisch erzeugtem Ikterus die ersten Veränderungen an den reticuloendothelialen Elementen auftreten sahen, während die Leberzellen noch ganz unverändert sind. Erst im weiteren Verlauf der toxischen Gallenfarbstoffbildung treten Veränderungen an den Leberzellenbalken, und zwar in Gestalt von Gallenzylindern, auf.

Sie sind als reine Stauungszylinder infolge der Zähflüssigkeit der Galle aufzufassen. Mit ihrem Auftreten scheint der Umschlag der verzögerten Bilirubinreaktion Hijmans van den Bergh in die prompte Reaktion zusammenzuhängen. Nimmt man zu diesen Beobachtungen beim Hunde noch die Beobachtungen an der Gans hinzu, bei welcher man die Zerlegung der von den Kupfferschen Zellen aufgenommenen geschädigten roten Blutkörperchen in mikrochemisch nachweisbares Eisen und Gallenfarbstoff direkt verfolgen kann, und zwar zu einer Zeit, wo an den Leberzellen so gut wie gar keine Veränderungen zu sehen sind, so lassen diese Gesamtbeobachtungen den Schluß zu, daß nicht nur eine anhepatische, sondern auch eine anhepatozelluläre Gallenfarbstoffbildung sowohl beim Säugetier, wie beim Vogel besteht. Im Gegensatz dazu ist für eine hepatozelluläre Gallenfarbstoffbildung bisher nicht der geringste Beweis geliefert worden.

Literatur.

Bock, E., Zum Problem der Gallenfarbstoffbildung und des Ikterus. Klin. Wochenschr., 1924, Nr. 14/15.

Aschoff, L., Über den Ort der Gallenfarbstoffbildung. Klin. Wochenschr., 1924, Nr. 22.

IX.

Über Orthologie und Pathologie der extrahepatischen Gallenwege[1]).

Das Gallensteinleiden ist, von seltenen Ausnahmen abgesehen, ein Leiden der extrahepatischen Gallenwege. Unter diesen nimmt wieder die Gallenblase eine besondere Stelle ein, indem sie als die eigentliche Quelle fast aller, auch der in den übrigen Gallenwegen gefundenen Steine gelten kann. Ohne Kenntnis der normalen Funktion der Gallenwege ist aber ein Verständnis für die in der Steinbildung zum Ausdruck kommende Funktionsstörung nicht zu gewinnen. Geht doch in neuester Zeit der schwedische Chirurg Berg, dem wir sehr wertvolle Untersuchungen über die Anatomie, Physiologie und Pathologie der Gallenwege verdanken, so weit, an Stelle des uns allen geläufigen Begriffs des infektiösen steinbildenden Katarrhs Naunyns denjenigen des dysfunktionellen steinbildenden Katarrhs zu setzen. Da nach Berg die Dysfunktion die Hauptsache, die Steinbildung etwas Nebensächliches und nicht stets zu Findendes ist, so tritt damit ein neues Krankheitsbild, nämlich das des vorgetäuschten Gallensteinleidens, der Pseudocholelithiasis, vor unsere Augen. Eine solche Dysfunktion setzt aber erst recht die Kenntnis der Funktion voraus. Ich betrachte es daher als meine Aufgabe, Ihnen kurz über die jetzigen Auffassungen des Gallenwegesystems, soweit sie das chirurgisch-operative Gebiet berühren, zu berichten, und ich erfülle damit zugleich eine Ehrenpflicht gegen den verdienten, hochbetagten Kollegen Berg. Wenn ich nicht immer mit ihm übereinstimme, so zwingt mich zu dieser Opposition die Objektivität der wissenschaftlichen Forschung.

Das Auffallendste an dem System der extrahepatischen Gallenwege ist die gewisse Sonderstellung der Gallenblase, die man gewöhnlich nur als ein zum Teil überflüssiges Anhängsel derselben, als ein rudimentäres Organ betrachtet, um so mehr, als es eine ganze Anzahl von Tieren gibt, darunter z. B. Pferd und Ratte, denen dieses Organ fehlt. Aber man wird mit Recht fragen, was die Gallenblase

---

1) Als Vortrag zum ersten Mal gehalten auf dem Deutschen Chirurgentag Ostern 1923 (s. Arch. f. klin. Chir., Bd. 126, 1923, S. 233).

im nichtrudimentären Zustand geleistet hat. Auch die Entwicklungsgeschichte zeigt, daß die Gallenblase etwas Besonderes ist, nämlich ein eigenartig umgebauter Teil der Leberanlage selbst. Das Fehlen der für die eigentlichen Gallengänge so charakteristischen Schleimdrüsen, die merkwürdigen, die ganze Wand durchsetzenden Luschkaschen Gänge sind solche noch später erkennbaren Spuren dieser Sonderentwicklung. Dieses birnförmige Organ, die Gallenblase, ist nun durch den Gallenblasengang mit dem übrigen Gangsystem verbunden. Nur selten findet man in den anatomischen Lehrbüchern eine richtige Darstellung dieser Verhältnisse. Gewöhnlich setzt sich nach ihnen die Blase durch eine trichterförmige Verengerung in den gerade weiterverlaufenden Cysticus fort. Erst die Arbeiten der Chirurgen, besonders diejenigen von Berg, haben uns auf die Notwendigkeit genauerer Betrachtungen aufmerksam gemacht. Schon die wechselnde Wandstruktur in den einzelnen Abschnitten sollte zu einer schärferen Sonderung zwingen (s. Fig. 9). Die Blase selbst, nach Charpy 8—10 cm lang, an welcher wir bekanntermaßen einen Boden (Fundus), einen Körper (Corpus) und einen Trichter (Infundibulum) unterscheiden, ist durch eine ausgesprochen geflechtartige Anordnung der Muskulatur, ähnlich derjenigen der Harnblase, ausgezeichnet. Am kräftigsten ist diese am Fundus entwickelt. Dafür treten die elastischen Fasersysteme fast ganz zurück. Die mit zierlichen, sich eng kreuzenden Falten versehene Schleimhaut trägt so gut wie keine Drüsen. Dafür finden sich die die Muskelwand tief durchsetzenden Luschkaschen Gänge. Das Epithel zeigt sehr spärliche oder gar keine Schleimreaktion; dagegen fast stets beim Erwachsenen, gelegentlich schon bei Kindern, Pigmentierung mit Gallenfarbstoffkörnchen. Im Trichterteil treten zirkulär angeordnete Muskelbündel etwas deutlicher hervor (Berg). Dieser Trichterteil wird in der pathologisch-anatomischen und chirurgischen kasuistischen Literatur fälschlicherweise als Halsteil der Blase bezeichnet. Der eigentliche Hals (Collum) beginnt erst dort, wo die erste Heistersche Falte auftritt. Er endigt dort, wo der enge Blasengang aus ihm hervorgeht. Gewöhnlich zeigt sein Innenraum noch mehrere Falten (etwa 2—3). Es läßt sich leicht nachweisen, daß diese Falten durch



Fig. 9. Schema der extrahepatischen Gallenwege. *a* Fundus, *b* Corpus, *c* Infundibulum, *d* Collum, *e* proximaler Cysticus, *f* distaler Cysticus, *g* Hepaticus, *h* Antrum, *i* Sphincter Oddi.

Einstrahlen, besonders der zirkulären Muskelfasern gebildet werden, während die longitudinalen in der Wand weiterverlaufen (Hendrickson, Berg). Die Schleimhaut des Collums läßt das zierliche Faltensystem der eigentlichen Blase in verkleinertem Maßstabe auch hier noch erkennen. Nach dem Blasengang zu verliert es sich allmählich Die schon im Trichter vereinzelt vorhandenen Drüsen sind hier sehr deutlich. Mit Beginn des Blasenganges verliert sich die Muskulatur sehr schnell und ist auf ganz spärliche Längs- und Schrägbündel in der Wand und in den Falten beschränkt. Der Gallenblasengang, dessen Länge außerordentlich schwankt (nach Charpy 3—4 cm), entbehrt einer irgendwie geschlossenen Muscularis (Hendrickson, Aschoff u. Bacmeister, Rietz). Um so reicher ist seine Wand an elastischen und nervösen Elementen (Ganglien und Nervenfasern). Sein oberer, leicht beweglicher Teil (Pars proximalis s. valvularis) ist besonders eng und durch ein wirr sich kreuzendes grobes Faltensystem, welches ihm bei Füllung ein korkzieherartiges Aussehen verleiht, noch unwegsamer gemacht. Der untere mehr befestigte Teil ist fast glatt zu nennen (Pars distalis s. glabra). In seinem Aufbau gleicht der letztere ganz dem des Hepaticus und des Choledochus, er bildet erst den wirklichen Ausführungsgang der Gallenblase. Alle diese Gallengänge (distaler Cysticus, Hepaticus und Choledochus) entbehren so gut wie ganz der glatten Muskulatur, sind nur aus Bindegewebe und elastischen Fasern aufgebaut und sehr reich an spezifischen Drüsen. Frisch untersucht zeigt das Epithel häufig Einlagerung von feinsten Lipoidtröpfchen, gelegentlich auch von Gallenpigmentkörnchen. Es liegen also gerade umgekehrte Verhältnisse vor wie an der Gallenblase, wo fast stets Pigmentkörnchen, aber sehr viel seltener Lipoidtröpfchen in den Zellen gefunden werden. Auch scheint den Epithelien der Gallengänge der eigenartige Saum zu fehlen, der an den Epithelien der Gallenblase oft sehr deutlich ist.

Die Länge des Hepatico-Choledochus beträgt beim Erwachsenen durchschnittlich 10 cm, schwankt zwischen 8 und 12 cm. Der Choledochus selbst zerfällt wieder in einen suprapankreatischen, pankreatischen und duodenalen Abschnitt. Bei sehr tiefem Zusammenfluß des Cysticus mit dem Hepaticus, nämlich im Pankreas selbst, fehlt natürlich ein suprapankreatischer Abschnitt. Der duodenale Abschnitt ist durch stärker entwickelte Längsmuskulatur und eine selbständige, aus dem Darmmuskel entspringende Ringmuskulatur zu dem bekannten Oddischen Sphincter umgebaut, über den wir durch Hendrickson, Mann, Westphal, Helly genauere Kenntnisse besitzen. Wichtig ist, daß wir auf Grund pharmakologischer Experimente an ihm einen Sphincter im engeren Sinne und ein Antrum unterscheiden müssen (Westphal). Doch bleibt das gründliche Studium dieses zweigeteilten Organes der Zukunft überlassen.

Was die Lage der genannten Systeme zueinander und zur Leber anbetrifft, so gibt es hier, besonders in der Anheftung der Blase an das Leberbett, in der Entwicklung des Halsteiles, der Winkelstellung desselben zum Trichter, der Stärke der Klappen, der Länge und Verlaufsrichtung des Cysticus, dessen Zusammenflußstelle mit dem Hepaticus, zahlreiche Variationen, auf welche besonders die Chirurgen (Courvoisier, Körte, Kehr) und zuletzt Berg, Schmieden und Rohde aufmerksam gemacht haben. Die schwierige

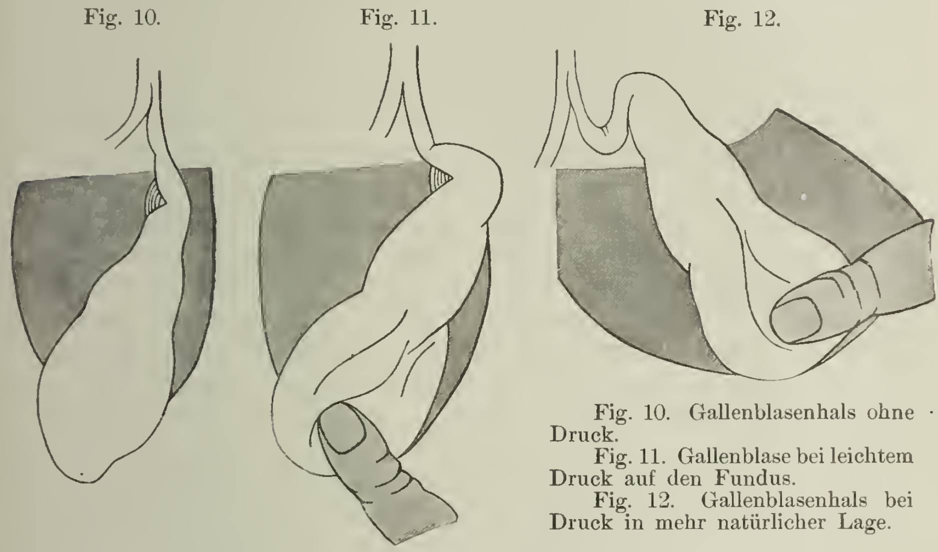


Fig. 10. Gallenblasenhals ohne Druck.
Fig. 11. Gallenblase bei leichtem Druck auf den Fundus.
Fig. 12. Gallenblasenhals bei Druck in mehr natürlicher Lage.

Fig. 10—12. Gallenblase, kranialwärts umgelegt.

Frage ist, was man als normal anzusehen hat. Systematische Angaben über die Lageveränderungen der Gallenblase und der Gallenwege in den verschiedenen Lebensaltern sind mir nicht bekannt. Nach eigenen, mit den Herren Dr. Lütkens[1]) und Tschmarke durchgeführten Untersuchungen müssen wir annehmen, daß der den oberen Pol der Blase bildende Übergangsabschnitt vom Trichter zum Halsteil, wie schon Charpy und Berg angeben, bei seiner Füllung sich pferdehalsartig aufbäumt (s. Fig. 12). Der Hals wird dabei durch eine Furche an der hepatischen und lateralen Fläche vom Trichter abgetrennt. Er biegt sich nach vorn, abwärts und seitwärts (rechts oder links) am Trichterteil zurück und geht in scharf S-förmiger Krümmung in den Cysticus über. Dieser läuft in steilerem oder flacherem Bogen durch das Gewölbe des sogenannten Leber-Hiluswinkels (Berg) zum Choledochus. Der Einmündungswinkel ist, je

1) Die Arbeit des Herrn Dr. Lütkens, welche auch die gesamte Literatur bringt, wird demnächst bei F. C. W. Vogel, Leipzig, veröffentlicht werden.

nach der Höhe der Zusammenflußstelle, verschieden spitz. Bei der viel häufigeren Tiefeneinmündung ($^2/_3$ aller Fälle) ist die Verlaufsrichtung zum Hepaticus fast parallel (Ruge, Pallin). Es ist selbstverständlich, daß diese gesamte Topographie, je nach der Körperstellung, nach der Füllung der Blase und der übrigen Bauchorgane, eine wechselnde sein muß. Dabei gibt es fließende Übergänge zu pathologischen Verhältnissen, so daß es schwer ist, hier eine Grenze zu ziehen. So zeigt die Achse der Blase selbst oft leichte oder stärkere Knickungen, die meist durch deutliche Furchen an der intestinalen oder intestinallateralen Fläche des Infundibulums, des Corpus oder des Fundus gekennzeichnet sind (Incisura infundibuli usw.). Bei Abknickung des Fundus entsteht das Bild der Phrygischen Mütze. Auf dem Durchschnitt durch die Blase sieht man, daß diese Furchen spornartigen Einfaltungen der ganzen Wand, nicht bloß Einstrahlungen der Ringmuskulatur wie bei den echten Falten entsprechen. Ferner ist die soeben gegebene Abgrenzung der einzelnen Abschnitte des extrahepatischen Systems der Gallenwege insofern recht schematisch, als die Entwicklung und Anordnung der Klappen, von denen die Abgrenzung des Collums und des Cysticus abhängt, schon gewöhnlicherweise eine sehr wechselnde ist. So schwankt auch Umfang, Weite und Länge des Collum, des proximalen und distalen Cysticusabschnittes sehr. Letzterer kann ganz fehlen, der proximale Abschnitt allein den ganzen Cysticus darstellen. Das Collum erscheint bald als größeres selbständiges Gebilde, bald nur als kaum erweiterter Anfangsteil des Cysticus. Nur an der Hand eines sehr großen, sorgfältig in Ausgüssen und Härtungen studierten Materials werden wir eine Übersicht über diese physiologischen Variationen erhalten. Was bisher davon vorliegt, so auch unser eigenes Material, ist noch unzureichend. Wertvolle Hilfe verspricht uns hier das Röntgenverfahren in situ, wie es von Burckhardt und Müller bereits mit Erfolg angewandt worden ist.

Trotz der großen Variabilität müssen wir aber nach Möglichkeit an der gegebenen Einteilung festhalten. Sie allein gibt uns die Möglichkeit der funktionellen Analyse. Was leistet die Gallenblase? Der Umstand, daß in seltenen Fällen die Gallenblase angeboren fehlt, und daß manche Menschen nach operativer Entfernung der Blase sich jahrzehntelang eines gesunden Lebens erfreuen, beweist nicht, daß die Blase ein rudimentäres Organ ist, sonst müßte man auch die Milz, den halben Magen, den Dickdarm, ja schließlich Arm und Bein als rudimentäre Organe bezeichnen. Man hat die Gallenblase weiter als Reservoir für die von der Leber gelieferte Galle angesehen, aus welchem nach Bedarf geschöpft wird. Nun faßt aber die Gallenblase durchschnittlich nur 50 ccm. Die Gesamtmenge der von der Leber täglich gelieferten Galle beträgt jedoch 800—1200 ccm.

Es müßte sich die Gallenblase also wiederholt am Tage gänzlich entleeren, was aber nach dem anatomisch-physiologischen Aufbau (flächenhafte Fixierung im Leberbett) so gut wie ausgeschlossen ist. Leere Gallenblasen sind bei der Operation und an der Leiche eine Seltenheit. Damit entfällt auch die Annahme, daß die Gallenblase dazu da wäre, einen besonderen Stoff zu sezernieren, der für die Verdauung wichtig sei. Es kann sich höchstens um etwas Schleim handeln, welcher die Gallenflüssigkeit in ihrem kolloidalen Zustand verändert und für bestimmte Aufgaben vorbereitet. Ob die Gallenblase als eigenartig differenzierte Leberanlage auch die Fähigkeit zur Sekretion von Gallenbestandteilen, etwa von Cholesterin, besitzt, wird später gestreift werden. Man kommt der Wahrheit näher, wenn man die Blase als Druckregulator für das Gallengangssystem ansieht. Wenn auch der Sphincter Oddi hier die wichtigste Rolle spielt, so unterliegt es kaum einem Zweifel, daß die Blase durch Tonusherabsetzung das Gallengangssystem entlasten kann. Sie vermag dabei mehrfach so viel Galle wie durchschnittlich zu fassen (C. H. Mayo). Damit ist aber die Hauptfunktion noch nicht berührt. Sprachen schon die bekannten Untersuchungen von Hammarsten über die chemische Zusammensetzung der Leber- und der Gallenblasengalle für ein erhebliches Eindickungsvermögen der Blasenwand, so ist diese resorbierende Funktion durch die Arbeiten von Peyton Rous und MacMaster auch experimentell bewiesen. Die Autoren haben an dem Gallenfarbstoff die Konzentrationsarbeit der Gallenblase des Hundes gemessen und für sie ähnliche Zahlen wie Hammarsten auf Grund der Gesamttrockensubstanzen beim Menschen erhalten. Sie zeigen, daß die Gallenblase die Lebergalle auf $^1/_8$—$^1/_{10}$ eindickt. Selbst wenn die Gallenblase durch Anlegung einer Gallenblasenfistel nur als Durchgang für die Lebergalle benutzt wird, erfährt diese letztere eine Eindickung auf $^1/_2$—$^1/_3$. Man sieht daraus, mit welcher Vorsicht Gallenblasenfistelgalle für Arbeiten über Lebergalle zu benutzen ist. Nur durch diese große Konzentrationsarbeit ist es der Gallenblase möglich, die täglich von der Leber produzierten Gallenmengen, soweit sie nicht in den Darm abfließen, in sich aufzunehmen. Diese Konzentration geschieht sozusagen schneller als die Füllung, so daß eine völlig entleerte Gallenblase des Hundes noch nach 24 Stunden kollabiert erscheint, aber bereits 8—10fach eingedickte Galle enthält. Umgekehrt dürfen wir annehmen, daß die Gallenblase von selbst sich niemals vollständig, sondern nur teilweise entleert. Die Gallenblase ist also in der Tat ein in ein relativ starres Röhrensystem eingeschalteter Regulationsmechanismus, welcher selbst im bereits stärker gefüllten Zustand noch die gesamte zwischen zwei Verdauungsperioden sezernierte Galle, die in den Gallenwegen niemals Platz hätte, infolge ihrer Konzentrationsarbeit sammeln und dadurch jede bedenkliche

Druckerhöhung im Gallengangssystem verhindern kann. Immer vorausgesetzt, daß alle Verbindungswege offen und leicht durchgängig sind.

Wie und wo findet diese Resorption statt? Nach Rous und MacMaster zum kleineren Teil durch das Lymphgefäßsystem, welches ja an der Gallenblase reichlich entwickelt ist (Sappey, Sudler), zum größeren Teil durch die Blutgefäße der Schleimhaut. Nach Harer, Hargis und van Meter läßt sich das in die Gallenblase eingespritzte Kaliumsulfocyanid fast sofort in den Lymphgefäßen nachweisen. Auf diese Resorptionsvorgänge ist wohl die körnig-krystallinische Gallenpigmentablagerung in den Epithelien der Gallenblase zurückzuführen. Es sind besonders die Gipfel der Falten davon betroffen. Gelegentlich findet man auch feine Lipoidtröpfchen. Beide liegen vorwiegend supranukleär, kommen jedoch auch infranukleär vor. Noch seltener ist die Ablagerung der Lipoide (und zwar in diesem Falle stets doppelbrechender) in den histiozytären Elementen, welche die Saftspalten der Faltensysteme auskleiden. Schon makroskopisch sieht man das ganze System der Fältchen in schwefelgelber Fleckung hervortreten. Von besonderer Wichtigkeit scheint mir die freilich noch an einem größeren Material zu kontrollierende Tatsache, daß diese, ich will mal sagen, Resorptionsverfettung nur in der eigentlichen Gallenblase, wenig oder gar nicht im Gallenblasenhals, erst recht nicht im Gallenblasengang beobachtet wird; es nimmt also der Gallenblasenhals eine Sonderstellung ein. Er bildet eine Art Zwischenstück zwischen eigentlicher Blase und Blasengang.

Was wird nun in der Gallenblasenwand resorbiert? Wie der chemische Vergleich von Leber- und Gallenblasengalle zeigt, hauptsächlich Wasser und anorganische Salze. Die Resorption von Gallenfarbstoff tritt, wie die Untersuchungen von Rous und MacMaster zeigen, so gut wie ganz zurück, wenn sie auch morphologisch in den Epithelien nachweisbar ist. Ebenso gering wird unter normalen Verhältnissen die Resorption etwaiger Eiweißsubstanzen und Fette sein. Über die Resorption von Gallensäuren vermögen wir erst recht nichts Sicheres auszusagen. Nach Rous und MacMaster nimmt die Konzentration der Cholate in der Blasengalle zu.

Umgekehrt verhalten sich nach den Untersuchungen von Rous und MacMaster die Gallengänge. Beim Hund hängt die Gallenblase nicht wie beim Menschen am Hauptausführungsgang, sondern an dem linken Hauptast desselben. Unterbindet man nun den Gang, an welchem die Gallenblase hängt, so füllt sich das ganze Gangsystem mit dicker grüner Galle, indem sich allmählich die Konzentration der Gallenblasengalle und der Lebergalle ausgleicht (grüne Galle im kommunizierenden System). Unterbindet man den rechten Hauptast, an welchem keine Gallenblase hängt, so bekommt man nach vorübergehender Füllung mit dunkler Galle allmählich eine solche mit heller,

Fat emboli.

— Bones
— Bindegewebe

Lung - nil hyperaemia.
18 hours or so dead. man on Schauinsland.

Patent Foramen ovale
Fat emboli
glomeruli — anuria.
Brain — serious medullar death

Luft Emboli - PM under water.

Cell emboli.
Placenta always in pregnancy (?)
especially with eclampsia — movement ++.
Eclampsia
ungeheure Menge.
riesen Zell emboli.

Knochen Mark Zellen emboli.
einzige reisen kerne.
Giant cell embolus
(only one nucleus)

Fractura.
Burning

Liver Cell Emboli
Collections of cells from liver in lung capillaries
injury.

Bacterial Emboli

schließlich wasserklarer Galle (weiße Galle im nichtkommunizierenden System). Das heißt, im vollständig abgeschlossenen, mit der Gallenblase nichtkommunizierenden System fehlt der Druckregulator. Die Gallensekretion kommt infolge der Druckerhöhung bald zum Stillstand, der in den Gallenwegen vorhandene Gallenfarbstoff wird zerstört, die verlegten Gänge werden allmählich mit dem farblosen Sekret der Gallengangswandungen und ihrer Drüsen gefüllt. Den Gallengängen kommt also, wenigstens beim Hund, eine vorwiegend sekretorische, d. h. verdünnende Funktion zu. Es besteht also ein direkter Gegensatz zur Gallenblase. Bei Unterbindung eines mit der Gallenblase kommunizierenden Systems treten beide Abschnitte in Wechselwirkung, doch überwiegt wenigstens eine Zeitlang die konzentrierende Funktion der Gallenblase. Daher die Ausfüllung der Gallengänge mit dunkler zähflüssiger Galle.

Ähnlich wie die Gallengänge verhält sich allem Anschein nach auch der gleichartig gebaute distale Teil des Cysticus. Welches aber ist die Aufgabe des proximalen Teiles des Cysticus? Er ist durch seine Enge und sein besonders wirres Faltensystem ausgezeichnet. Da ihm eine eigene Muscularis so gut wie fehlt, liegt der Gedanke rein passiv mechanischer Aufgaben am nächsten. Jedenfalls ist eine Pump- und Saugwirkung, wie sie einzelne Autoren diesem Teil beilegen, ganz unwahrscheinlich, ja sogar ziemlich sicher auszuschließen. Eher wäre schon an eine ventilartige Wirkung durch eine freilich sehr unzureichend vorhandene Muskeltätigkeit zu denken. Natürlich kann durch etwas stärkere aktive Anspannung der dürftigen Klappenmuskulatur der Zu- und Abfluß erschwert oder verhindert werden. Aber auch bei weniger aufgerichteten Falten wird eine genügende elastische Spannung der Wandungen das einfache Überfließen der Galle von dem Leitungssystem und umgekehrt verhindern. Es wird immer einer bestimmten Druckerhöhung in einem der beiden Systeme bedürfen, um ein Überlaufen von einem zum andern zu bewirken. Die Druckherabsetzung in einem System kann allein keine, etwa im Sinne einer Saugung denkbare Wirkung ausüben. Jedenfalls gelang es uns nie, an Leichenpräparaten durch noch so starke Ansaugung im Gallengangssystem Galle, auch in dünnflüssigem Zustande aus der Gallenblase anzusaugen. Der Druck für die Überführung des Gallenganginhalts in die Gallenblase ist nach den, natürlich mit Vorsicht zu verwendenden Beobachtungen an Leichenmaterial ein sehr viel geringerer als derjenige, der für Entleerung der Gallenblase nötig ist. Wieweit das von der Anordnung der Klappen, wieweit von der größeren Viskosität der Blasengalle abhängt, ist im Einzelfalle schwer zu entscheiden.

Da in die Wand des Cysticus zahlreiche Ganglien- und Nervenfasern eingelagert sind, so erhebt sich natürlich die Frage, wieweit

etwa bei passiver Ausweitung des Cysticus reflektorische Reize auf die übrigen Abschnitte des extrahepatischen Gallenwegesystems oder gar auf die Leber selbst übertragen werden. Es kämen zum Beispiel Entspannungen der Gallenblase einerseits, des Sphincter Oddi andererseits in Betracht. Jedenfalls verdient dieses System eine neue systematische Bearbeitung.

Man hat auch an eine wirkliche Schließmuskelwirkung gedacht. Besonders scheinen die bemerkenswerten Versuche von Westphal bei Reizung des Vagus auf eine solche sphinkterartige Tätigkeit des Collum-Cysticusgebietes hinzuweisen. Westphal glaubt bei starker Vagusreizung umschriebene Kontraktionen daselbst geschehen zu haben. Er selbst gibt aber das Unsichere dieser Beobachtungen zu. Er betont ferner, daß er bei Einbringen von Steinchen in die Gallenblase und den Gallenblasenhals niemals krampfartige Kontraktionen daselbst gesehen hat, während das Einbringen von Steinchen in den Choledochus bei Eintreten derselben in das Sphinktergebiet deutliche Spasmen auslöste. Vorläufig fehlt also ein funktioneller Beweis für eine Sphinkterwirkung, die nach dem ganzen histologischen Aufbau am ehesten noch an der Grenze des Collum gegen den Cysticus gedacht werden könnte. Weitere inzwischen ausgeführte Untersuchungen Lütkens haben den bemerkenswerten Nachweis eines sphinkterartigen Muskelsystems am Übergang vom Collum in den Cysticus erbracht (Genaueres s. bei Lütkens). Berg, der früher an eine Sphinkterwirkung, wenigstens das Collum, glaubte, hat diese Ansicht aufgegeben. Wenn einige Autoren dem Collum sogar Saug- und Pumpwirkung zu gleicher Zeit zuschreiben, so finde ich dafür in der Anordnung der Muskulatur keine Stütze.

Endlich hat Berg dem Collum-Cysticusgebiet eine besondere Rolle zugewiesen. Es soll durch selbständige Ausschwitzungen schleimiger Flüssigkeit die Druckregulation zwischen Leitungssystem und Eindickungssystem bewirken, wobei diese Flüssigkeit bald in die Blase, bald in die Gallenwege abfließen würde. Für Berg ist diese selbständige Tätigkeit des Collum-Cysticusgebietes deswegen so wichtig, weil aus pathologischen Übertreibungen derselben das eigenartige, später zu besprechende Bild der Mucostase entsteht. Berg glaubt, daß in der Ampulle des Choledochus und auch in der des Hepaticus ähnliche selbständige Schleimsekretionen stärkeren Grades stattfinden können, welche besonders bei der Leertätigkeit des Magendarmkanals durch Abschluß des Gallengangssystems den Druck in demselben so erhöhen, daß die Lebersekretion zum Stillstand kommt. Lassen sich für diese Anschauungen von Berg aus den Befunden an normalen Gallenblasen Beweise erbringen? Zur Stütze kann nur das eine dienen, daß an den genannten Orten Drüsen vorkommen, am Collum und proximalen Cysticus allerdings weniger als an dem Hepaticus und

Choledochus. Sonst aber fehlt es an genügenden Beweisen. Bei sorgfältiger Kontrolle der Gallenwege an der Leiche wird man keine Verschlüsse an den genannten Stellen durch Schleimmassen feststellen. Der vielberedete Schleimpropf in der Papilla Vateri ist nichts anderes als ein Produkt postmortaler Epitheldesquamation. Ähnliches findet man auch in den Gallengängen selbst. Doch sollten diese Dinge noch genauer an genügend frisch konserviertem Material untersucht werden. Ob die Gallenwege partiell verlegt waren oder nicht, sieht man in der Leiche am besten an der positiven oder negativen postmortalen galligen Färbung ihrer Wand. Wenn man daraufhin die extrahepatischen Gallenwegesysteme untersucht, so findet man ziemlich konstante Befunde. Das Gebiet des Oddischen Sphinkter ist in der Regel blaß, fast ungefärbt, ein Zeichen, daß er auch nach dem Tode geschlossen war. Die Gallenwege und der Cysticus, letzterer genau bis zum Beginn des Collum, sind hellgelb, d. h. in der Farbe der Lebergalle gefärbt, während das Collum wie die übrige Gallenblase dunkel, im Tone der Blasengalle gefärbt ist. Daraus scheint mir mit einer gewissen Wahrscheinlichkeit hervorzugehen, daß die Grenze zwischen Leitungs- und Eindickungssystem mit der Grenze zwischen Collum und Cysticus zusammenfällt oder dem oberen Cysticusabschnitt entspricht, nicht aber dem Collum, noch weniger der Collum-Infundibulumgrenze. Ob man daher Collum und Cysticus funktionell so gleichstellen kann, wie es etwa Berg tut, ist mir zweifelhaft.

Auf das nervöse Regulationssystem der extrahepatischen Gallenwege und die darüber sehr reichlich vorhandene Literatur aus neuester Zeit genauer einzugehen, liegt hier keine Veranlassung vor. Ich hebe außer den amerikanischen Arbeiten (Auster und Burill, Lyon, Jakobson und Gydenon, Chester) besonders die von Westphal hervor. Sie scheint mir alles Wesentliche zu enthalten. Leichte Vagusreizung ruft Kontraktion der Gallenblase unter Erschlaffung des gesamten Oddischen Sphinkters hervor. Die Folge ist vermehrter Gallen-, besonders Blasengallenfluß. Starke Vagusreizung ruft noch stärkere Kontraktion der Gallenblase, aber gleichzeitig partiellen oder totalen Spasmus am Sphinkter hervor. Die Folge davon ist erschwerter Abfluß der Galle, selbst der Blasengalle, die sogar rückgestaut werden kann. Sympathicusreizung führt umgekehrt zu einer Tonusherabsetzung der Gallenblase und der Gallengänge. Der Sphinkter nimmt aber nur in seinem Antrumabschnitt an dieser Tonusherabsetzung teil, während der Sphinkter selbst kontrahiert wird. So kommt erst recht eine Hemmung des Gallenflusses, natürlich auch des Blasengallenflusses zustande. Es soll hier im Sphinktergebiet eine ähnliche Gegensätzlichkeit wie beim Magen im Pylorusgebiet bestehen. Die physiologische Entleerung der Gallenblase wird also hervorgerufen durch Kontraktion der Gallenblase, unter

gleichzeitiger Erweiterung und peristaltischer Bewegung des Sphinktergebietes im Sinne einer leichten Vagusreizung. Nach den klinischen Beobachtungen mit der Duodenalsonde bzw. an der experimentell freigelegten Papille unterliegt es keinem Zweifel, daß der Sphincter Oddi auch unabhängig von der Gallenblase beeinflußt werden kann, so daß nur Lebergalle, aber keine Gallenblasengalle in das Duodenum abfließt (W. Meyer, P. Hecht und J. Mantz).

Damit wäre das, was über die Funktion der extrahepatischen Gallenwege zu sagen wäre, im wesentlichen erschöpft. Die Frage nach der Wertigkeit der Gallenblase drängt sich, bei den so häufig notwendig werdenden Exstirpationen, von selbst auf die Lippen. Man muß dabei selbstverständlich die gesunde, funktionstüchtige und die erkrankte, funktionsuntüchtige Gallenblase unterscheiden. Letztere zu entfernen, bedeutet keinen unnatürlichen Eingriff. Hat doch die Natur selbst schon vorher diese Gallenblase aus dem funktionellen Verbande sozusagen „exstirpiert". Es müssen also bis zu einem gewissen Grade die Folgen einer chronischen Cholecystitis und die einer Exstirpation einer noch relativ gesunden Gallenblase die gleichen sein. Sie werden sich, von dem veränderten Chemismus der Magendarmverdauung abgesehen, in erster Linie am Gallengangssystem durch Funktionsstörungen auswirken müssen. Die experimentelle Forschung (Rost, Klee und Klüpfel, Judd und Mann) und die Erfahrung (Berg, Homanns) haben gezeigt, daß in der Tat infolge Fortfalls des Druckregulationsorganes eine Erweiterung der Gallenwege einsetzen kann. Dabei spielen aber nicht nur rein mechanische, sondern auch nervöse Momente eine Rolle. Nach den Untersuchungen von Jakobson und Gydenou, Judd und Mann ist der Druck in dem Gallengangssystem gallenblasenexstirpierter Tiere (Hunde, Katzen) viel niedriger als bei Gesunden. Das wird auf eine selbständige Erschlaffung der Wandung der Gallengänge und auf veränderte Reizbarkeit des Sphinkters zurückgeführt. Die Tatsache, daß bei gallenblasenexstirpierten Tieren der Gallenabfluß bald kontinuierlich bleibt, wie zunächst bei der Operation, bald wieder periodisch wird, wie bei Gesunden, deutet darauf hin, daß sich die Anpassungsvorgänge im Schließmuskelgebiet bald schwerer, bald leichter einstellen. Das gilt auch für den Menschen, wo wir nach Gallenblasenexstirpationen oder bei schweren Gallensteinleiden bald Erweiterung der Gallenwege finden, bald nicht. Wieweit dabei die Art der Operation (Exstirpation größerer oder geringerer Teile des ganglienhaltigen Cysticusgebietes) eine Rolle spielt, müssen weitere Untersuchungen zeigen. Auch fehlt es noch ganz an histologischen Untersuchungen solcher kompensatorisch erweiterter Gallengänge.

Auf Grund dieser leider noch sehr viele Lücken aufweisenden anatomisch-histologischen und physiologischen Kenntnisse vom extra-

hepatischen System der Gallenwege können wir uns nun der Frage zuwenden: Wie entsteht die für alle Gallensteinbildungen bisher als wichtigste Vorbedingung angesehene Gallenstauung? Mit Recht hat Berg an den üblichen Erklärungen des Zustandekommens dieser Stauung, Druck durch Korsett, Schnürung, Hebung der Leber bei der Schwangerschaft, sitzende Lebensweise insofern Kritik geübt, als diese Angaben uns den feineren Mechanismus der Stase, den eigentlichen Sitz des Hindernisses nicht erkennen lassen. Er weist diesen

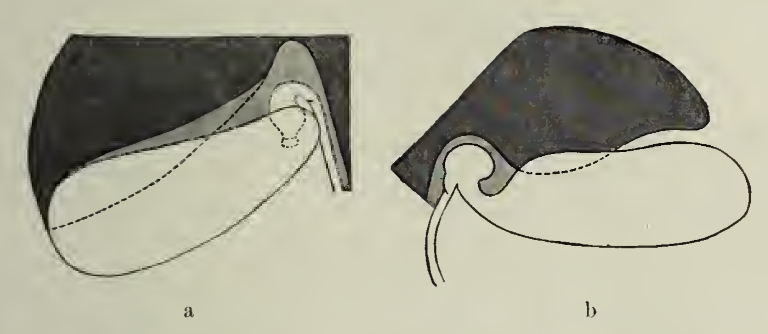


Fig. 13 a—b. Gallenblasentypen bei Mukostase (nach Berg).

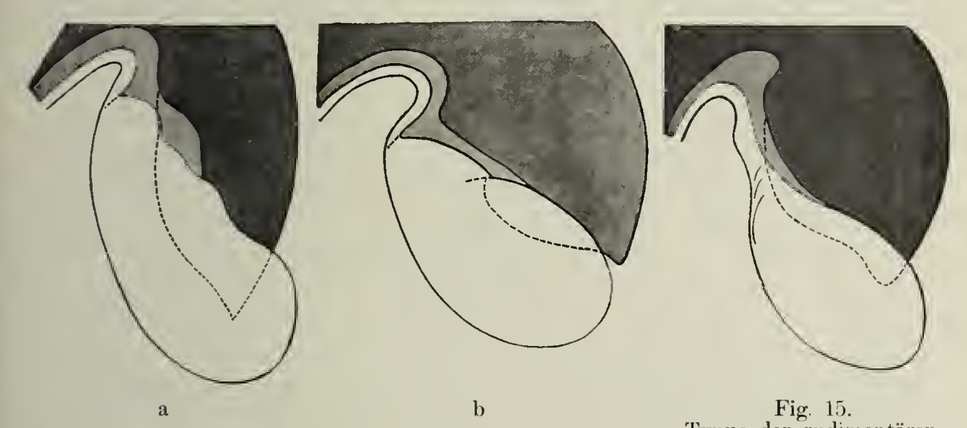


Fig. 14 a—b. Gallenblasentypen bei Cholestase (nach Berg).

Fig. 15. Typus der rudimentären Gallenblase (nach Berg)

eben genannten Einflüssen nur die Rolle unterstützender Faktoren zu und sieht den Hauptgrund der Stase in gewissen, meist angeborenen, anatomischen und funktionellen Anomalien der Gallenwege selbst. Von den physiologischen Variationen glaubt Berg nämlich bestimmte pathologische Typen abtrennen zu müssen. Diese sind gekennzeichnet einmal durch stärkere Hervortreibung des Trichters in den Leberhiluswinkel mit gleichzeitiger seitlicher Verschiebung und Abknickung des Halses oder stärkere Abschnürung des Halses vom Trichter ohne seitliche Verschiebung (Typ. I) (s. Fig. 13) oder durch

mehr horizontale Lage der Blase mit tieferer Einbettung in das Lebergewebe, Verdrängung des Halsteiles und des Cysticus und Kompression des letzteren durch die Arteria cystica (Typus III), das andere Mal durch abnorm langes Mesenterium, Einbeziehung des Halsteiles in den trichterförmigen Teil der Blase (Typus II) (siehe Fig. 14) mit mehr geradem Abgang des Cysticus aus dem Halsteile, Erweiterung des Cysticus bis zum Choledochus, flachwinklige Einmündung in den Choledochus, eine Form, die sich mit rudimentären Zuständen, Fehlen der Klappen verbinden kann (Typus V) (s. Fig. 15).

Den Anschauungen von Berg schließt sich Rohde im wesentlichen an. Die sich kontrahierende Gallenblase soll gelegentlich schon unter gewöhnlichen Bedingungen den Gallenblasengang gegen die Leberpforte drücken können. Der Cysticus tritt oft seitlich statt gerade aus der Gallenblase aus, welch letzteren Befund Rohde für den normalen ansieht. An der Leiche konnte er in Übereinstimmung mit Schmieden wiederholt bei plötzlichem starken Druck auf die Gallenblase Kompression des Cysticus durch den Gallenblasenhals feststellen. Für noch wichtiger hält er eine divertikelartige Vorwölbung des oberen Gallenblasenpols, was etwa dem Typus I von Berg entsprechen würde. Auch spitzwinklige Abgänge des Cysticus vom Halsteil mit parallelem Verlauf zum Collum und unter Verwachsungen mit demselben werden erwähnt. Auch legt Rohde Wert auf die spornartige Entwicklung der Klappen, die eine Erschwerung des Gallenabflusses oder bei erhöhtem Druck in der Blase einen Verschluß der betreffenden Stellen herbeiführen können. Desgleichen betont er die bajonettartige Knickung des Cysticus, die Abdrosselung desselben durch die sich spannende Arteria cystica. Ein sehr langer, besonders ein spiralförmiger und dem Hepaticus parallel verlaufender Cysticus soll die Gallenblasengangspassage stärker erschweren. Der Choledochus spielt keine allzu große Rolle beim Zustandekommen der Stauung, obwohl eine Knickung desselben durch Überkreuzen der Arterien nach McConel möglich sein soll. Schließlich werden auch traumatische Blutungen und Adhäsionen als Grund der Stauung erwähnt. Besonderes Gewicht legt Rohde auf die verschiedenartigen Eindrücke, welche die weiche, nachgiebige Gallenblase seitens des Duodenums am Trichter, seitens des Querkolons am Körper und seitens der vorderen Bauchwand am Fundus erhält. Neben diesen direkten Beeinflussungen der Gallenwege kommen dann noch indirekte hinzu: Die Atmung und die Stellung des Zwerchfells überhaupt, der Tiefstand desselben beim Altersemphysem, das Nachhintensinken der Leber bei aufrechter Haltung, Behinderung der unteren Thoraxapertur durch Schnürungen, Erschlaffung der Bauchmuskulatur, Obstipation, Ptosen. Rohde und neuerdings auch Schmieden glauben aus ihren Beobachtungen den Nachweis er-

bringen zu können, daß es infolge der eben besprochenen Anomalien im Verlauf des Collum und des Cysticus zu plötzlichen Verschlüssen des Cysticus kommen kann. Dann entwickelt sich das Bild des akuten Anfalls, wie er sonst für das echte Gallensteinleiden charakteristisch ist. Wir hätten also das Bild der chronischen und der akuten Stase zu unterscheiden. So wenig an dem Vorkommen der von Schmieden und Rohde überzeugend geschilderten Anfälle bei steinfreier und nichtinfizierter Gallenblase zu zweifeln ist, so schwierig gestaltet sich die Erklärung. Da sich die akute Stase des sog. „Anfalls" in der Regel auf dem Boden einer chronischen Stase entwickeln soll, so werden wir vor allem die letztere zu betrachten haben.

Schon die bunte Mannigfaltigkeit der beschriebenen pathologischen Formen läßt ein gewisses Bedenken aufkommen, ob wir wirklich jedesmal in diesen Anomalien die letzte Ursache solcher chronischen Stase zu suchen haben. Ich glaube, daß erst ein sehr großes Vergleichsmaterial von Leichenfällen untersucht sein müßte, ehe man sich ein Urteil über die Bedeutung dieser oder jener Anomalie gestatten darf. So ist der so oft angegebene Verschluß der Lichtung des Collum oder des Cysticus durch Stellung einer Klappe nur durch Injektionsversuch festzustellen. Dabei sind die Versuche an den Leichengallenblasen wegen des fehlenden Tonus im Gangsystem nicht einwandfrei genug. So habe ich zum Unterschied von Schmieden und Rohde bis jetzt keinen Fall gefunden, wo durch plötzliche stärkere Zusammenpressung der Blase die Entleerung, etwa im Sinne einer Kompression des Cysticus, erschwert gewesen wäre; aber das mag Zufall sein. Nur muß man berücksichtigen, daß solche plötzlichen schnellen Zusammenziehungen der Gallenblase im Leben schwerlich vorkommen werden. Alles spricht für langsame Kontraktion. Auch die gegenseitige Beeinflussung der Organe, wie sie uns die formolfixierte Leiche zeigt, ist kein Dauerzustand, vielmehr wechseln die Verhältnisse jeden Augenblick mit der Füllung der Organe und der Anfüllung der Gallenblase selbst. Es kann also nur von vorübergehenden Beeinflussungen die Rede sein, von denen wir nicht wissen, ob sie wirksam genug sind. Etwas anderes ist es, wenn die Gallenblase aus anderen Gründen dauernd überdehnt oder schon mit Steinen usw. gefüllt ist. Wie schwer die Beobachtungen der Leichengallenblasen bisher in Einklang zu bringen sind, geht daraus hervor, daß Berg bei mäßigem Druck auf die Gallenblase niemals eine Füllung des Collum sah, weil die Heistersche Klappe diese Füllung verhindern soll, während wir in fast allen Fällen bei einfachem Emporklappen der Leber mit senkrechter Stellung der Gallenblase sofortige Füllung des Collum eintreten sahen. Der eigentliche Widerstand macht sich bei dieser Lage immer erst an der Abbiegungsstelle des Cysticus bemerkbar. Der

letztere wurde auch bei richtiger Lage der Blase nur auf einen gewissen Druck hin gefüllt. Man gewinnt aus diesen Beobachtungen wiederum den Eindruck, daß das Abschlußventil zwischen dem Eindickungs- und dem Leitungssystem am Anfang des Cysticus und nicht im Blasenhals gelegen ist, und daß dabei die rein mechanischen Verhältnisse der Winkelbildung eine große Rolle spielen. Daß diese aber im Sinne von Berg, Schmieden und Rhode durch Lagebedingungen ungünstig beeinflußt werden können, unterliegt wohl keinem Zweifel.

Noch schwieriger wird die Beurteilung dieser Verhältnisse, wenn man sieht, daß Berg alle diese Anomalien im wesentlichen für sekundärer Natur hält, hervorgerufen durch eine primäre Dysfunktion des Collum und Cysticus einerseits, der Ampulle des großen Gallengangs andererseits, während die anderen Autoren in dem abnormen Verlauf des Cysticus, in den Knickungen und Kompressionen des Collum durch Verwachsungen das primum movens erblicken. Ich erinnere nur an die von Foerster gezeichneten unter den Erscheinungen eines Duodenalulcus oder Gallensteinleidens verlaufenden Krankheitsbilder. Daß selbst ausgedehnte Verwachsungen des Blasenkörpers und des Blasenhalses, die zu richtigen Verziehungen der Organe, zur Annäherung von Gallenblase und Pylorusgebiet usw. geführt haben, ohne Beschwerden und ohne klinische Erscheinungen der Stauungsblase verlaufen können, müssen wir Pathologen nach unseren Leichenbefunden annehmen. Daß solche Verwachsungen relativ häufig vorkommen, ist sicher; sie sind nach meinen Erinnerungen — eine genauere Statistik kann ich noch nicht geben — sehr häufig mit Erweiterung der ganzen Gallenblase verbunden. Mit diesen Verwachsungen dürfen natürlich nicht die abnormen Mesozystbildungen verwechselt werden, welche sich segelartig oder strangförmig zwischen Gallenblase einerseits, Duodenum, Pyloruskanal, Dickdarm andererseits ausspannen können. Oft muß die Frage, ob angeborene Anomalie oder Verwachsung vorliegt, unentschieden bleiben. Jedenfalls scheinen solche Mesozystbildungen viel häufiger zu sein als echte Verwachsungen. Ungewiß bleibt erst recht die Ursache der Verwachsungen, wenigstens in vielen Fällen. Kein Ulcus des Magens oder des Zwölffingerdarms, keine Cholelithiasis oder abgelaufene Cholecystitis, keine abgelaufene Appendicitis, kein nachweisbares Wurmleiden, keine Perisplenitis oder Perihepatitis, keine weiblichen Adnexerkrankungen. Systematische Untersuchungen der Lymphknoten am Cysticus, an der Leberpforte, am Pankreaskopf sind notwendig, um eine alte Phthise, die sich gar nicht so selten dort lokalisiert, ausschließen zu können.

Wenn wir also den Verwachsungen nur für gewisse Fälle und nicht ohne weiteres ernste, längere Zeit dauernde unmittelbare Rück-

wirkungen auf das Gallenwegesystem zuschreiben dürfen, so erscheint es verständlich, daß Berg auch die übrigen mechanischen Hinderungsmomente nicht sehr hoch wertet, in ihnen jedenfalls nicht das Primäre sieht, sondern in einer Dysfunktion bestimmter Abschnitte des Systems.

Über diese Dysfunktion hat sich Berg ausführlicher in mehreren Publikationen geäußert und damit das Problem der gesamten europäischen Chirurgenwelt unterbreitet. Ich muß aber offen gestehen, daß bisher noch keine klare Stellungnahme weder der deutschen noch der englischen Chirurgen, mit denen ich in Fühlung kam, darüber erfolgt ist. Ich kann daher auf diese Theorie von Berg nur kurz eingehen. Er unterscheidet zwei gänzlich verschiedene Erkrankungsformen der extrahepatischen Gallenwege. Das eine ist die sogenannte Mukostase (s. Fig. 13, S. 193). Sie soll gekennzeichnet sein durch abnorme Schleimbildung in der Gallenblase, besonders im Halsteil einerseits, in der Ampulle des großen Gallenganges andererseits. Durch Abschnürung und Abknickung des Halsteils oder abnorme Entwicklung der Falten (Typus I seiner Anomalien) kann der mukostatische Überdruck z. B. auf die Gallenblase beschränkt werden, und ruft dort das Bild des Hydrops hervor. Berg glaubt, daß diese vermehrte Schleimbildung auf einer sozusagen angeborenen Dysfunktion, besonders des Halsteils der Gallenblase beruht und daß hierfür keine Infektion verantwortlich zu machen ist. Es ist nun gar nicht zu verstehen, wie eine solche vermehrte Schleimbildung in dem Gallenblasenhals zustande kommen soll, der normalerweise ganz arm an Schleimdrüsen ist. Außerdem habe ich selbst an den mir von Berg übersandten Präparaten die deutlichen Zeichen einer Entzündung feststellen können. Ich glaube also, daß Berg hier einer irrtümlichen Deutung der Befunde zum Opfer gefallen ist. Es wäre auch nicht zu verstehen, warum sich aus einer Überproduktion von Schleim ein Hydrops entwickeln sollte. In einem Vortrag über Gallensteinbildung komme ich auf dieses Problem ausführlicher zurück. Ich werde dort zeigen, daß, von ganz seltenen besonderen Fällen abgesehen, der Hydrops der Gallenblase stets ein infektiös-entzündlicher ist und sich immer aus einem Empyem entwickelt und nur dann isoliert vorkommt, wenn ein Verschluß des Cysticus vorhanden ist.

Was den Hydrops der Gallengänge, die Entstehung der weißen Galle von Kausch anbetrifft, so glaubt Berg diesen Hydrops auf eine Überproduktion von Schleim in der Ampulle des großen Gallengangs zurückführen zu müssen. Auch hier soll die Infektion oder der primäre Verschluß keine Rolle spielen.

Hier liegen allerdings die Verhältnisse ganz anders als bei der Gallenblase. Es sei hier noch einmal auf die Versuche von Rous und MacMaster über die verschiedenen Erfolge der Unterbindung der

mit der Gallenblase kommunizierenden und der nicht mit ihr kommunizierenden Gallenwege erinnert. Was haben wir danach beim Menschen zu erwarten, vorausgesetzt, daß die Befunde überhaupt auf den Menschen übertragbar sind? In allen Fällen, wo der Verschluß am Hepaticus sitzt, ist die allmähliche Anfüllung mit weißer Galle verständlich. Es fehlt eben das Druckregulationsorgan, die Gallenblase. Der Druck steigt ziemlich schnell so hoch, daß keine Gallensekretion in die Gallengänge hinein mehr stattfindet, wohl aber noch die Sekretion der Gallengangswandungen. Wir müßten in solchen Fällen in der vom übrigen Gallenwegesystem abgesperrten, nur mit dem Choledochus kommunizierenden, sonst nicht veränderten Gallenblase eingedickte gefärbte Galle finden. Das trifft für den Fall Bertog's zu. Ganz anders bei Verschluß der Papilla Vateri oder des Choledochus unterhalb der Einmündungsstelle des Cysticus. Hier wird wegen des Vorhandenseins der druckregulierenden Gallenblase der Druck im Gallengangssystem nur sehr langsam steigen, die Sekretion der Galle in die Gallengänge andauern, Gallenblase und Gallengänge mit einer gleichmäßigen Galle gefüllt sein, die dickflüssiger ist als sonst in den Gallengängen, aber dünnflüssiger als sonst in der Gallenblase. Auch das ist vielfach bei krebsigem Verschluß des Choledochus beobachtet worden. Ob schließlich bei genügend lange dauerndem völligen Verschluß nicht doch der gesamte Inhalt der Gallenwege bei allmählichem Versagen der Resorptionskraft der Gallenblase gegenüber einem, sich doch langsam durch Beimischung der Gallengangsdrüsen ändernden Sekret heller und hydropischer werden kann, ist noch eine weitere Frage. Wenn aber die Gallenblase fehlt (durch frühere Operation) oder der Cysticus gleichzeitig durch Metastasen verschlossen ist oder die Gallenblase infolge früherer entzündlicher schwieliger Entartung der Wand nicht mehr richtig funktioniert, dann ist das Regulationssystem ausgeschaltet, der Druck steigt schnell an, und die Folge ist der Hydrops der gesamten Gallengänge, einschließlich der Gallenblase, soweit sie noch zugänglich ist. Ob diese Auffassung zutrifft, wird sich nur durch genaue, auch histologische Untersuchung der Gallenblasenwand, die bisher nicht immer erschöpfend durchgeführt worden ist, in zukünftigen Fällen entscheiden. Jedenfalls muß zugegeben werden, daß, wie Kausch zuerst betont, ein solcher Hydrops der Gallengänge ohne infektiöse Reizung der Gallenwege derselben möglich ist. Ich betone das um so mehr, weil ich früher eine solche nichtinfektiöse Entstehung der weißen Galle in den Gallenwegen für nicht gut denkbar gehalten habe, da ich meine Erfahrungen von der Gallenblase auf die Gallengänge übertrug.

Ebenso unbewiesen, wie die sogenannte Mukostase, ist die Cholestase von Berg (s. Fig. 14, S. 193), bei welcher neben einem besonders schwachen Sphinkter ein in seinen Wandungen nachgiebiges

Gallenwegesystem besteht; die Resorption herrscht vor. Der gewöhnliche Druck im Gallengangssystem genügt schon, um eine Erweiterung der Gallengänge, besonders des Choledochus und des Cysticus, sowie der Blase herbeizuführen (Typus II seiner Anomalien). Im Gegensatz zu der hydropischen Gallenblase sammelt sich in der Blase eine konzentrierte Lebergalle an.

Mit dieser Mukostase und Cholestase soll nun nach Berg die Gallensteinbildung aufs engste verknüpft sein. Und zwar führt er die Cholesterin- und Cholesterinkalksteine auf Mukostase, die Pigmentkalksteine im wesentlichen auf die Cholestase zurück. Berg glaubt nicht, daß die Stauung allein Steinbildung macht; noch viel weniger glaubt er, daß eine Infektion der Gallenwege für die Steinbildung notwendig sei. Damit würde eine der wichtigsten Theorien über die Steinbildung, mit welcher Naunyns Name auf immer verknüpft ist, ihren Boden verlieren. Ich muß auch diese Theorie von Berg durch die Tatsachen als widerlegt bezeichnen. Ich habe, wie bereits hervorgehoben, an seinen eigenen Präparaten die entzündlichen Veränderungen feststellen können. Wer systematische Gallenblasenuntersuchungen ausgeführt hat, weiß, wie schwer oft der Nachweis früher stattgehabter entzündlicher Prozesse ist. Es gilt hier das Gleiche wie für den Processus vermiformis. Mit dem Nachweis der entzündlichen Veränderungen fällt die ganze Behauptung von Berg dahin. Ich hatte auch Gelegenheit, das Steinmaterial von Berg durchzusehen. Ich habe dabei festgestellt, daß er gar keine scharfen Unterscheidungen zwischen reinen Cholesterinsteinen und kalkhaltigen Cholesterinsteinen macht. Wer aber die einzelnen Formen menschlicher Gallensteine nicht genau unterscheiden lernt, wird sich niemals ein klares Urteil über die Genese der einzelnen Steine bilden können. Da Berg sein Material mit großem Fleiße bearbeitet hat und in ganz Europa als angesehener Chirurg gilt, glaubte ich um so mehr verpflichtet zu sein, auch hier vor diesem Kreise kurz über seine Arbeiten berichten zu müssen.

Bei aller Ablehnung dieser Theorie Bergs über die dysfunktionelle Gallensteinbildung müssen wir ihm dafür sehr dankbar sein, daß er an den landläufigen Darstellungen der Stauungsgallenblase und an der Stauung als einziger Ursache bestimmter Steinbildungen gründlich Kritik geübt hat. Wir werden bei unseren zukünftigen Forschungen über die Entwicklung der Stauungsblase uns nicht mit allgemeinen Redewendungen wie Druck durch Schnürung begnügen dürfen, auch nicht nur mit den grob anatomischen Anomalien, sondern auch mit den funktionellen Störungen der einzelnen Abschnitte des Gallenwegesystems, vor allem auch mit seiner abnormen nervösen und muskulären Reizbarkeit zu rechnen haben. Denn es wäre sehr wohl denkbar, daß ein Teil der sog. falschen Gallensteinanfälle gar

nicht auf dem Boden einer chronischen Stauung, sondern davon ganz unabhängig auf dem Boden einer nervösen Disposition entsteht. Erst bei Wiederholungen der spastischen Anfälle wird sich, wenn überhaupt, das Bild der Stauungsblase entwickeln können. Wir werden jedenfalls mit Westphal die hypertonische oder spastische Stauungsblase von der hypotonischen oder ektatischen Gallenblase zu trennen haben. Die pathologische Anatomie kann zwar das Bild dieser beiden im fertigen Zustande zeichnen, kann aber meist sehr wenig über die letzten Ursachen ihrer Entstehung aussagen. Das wird um so schwieriger werden, je mehr sich herausstellt, daß die dyskinetischen Faktoren, mit welchem Namen Westphal die besondere Reizbarkeit des Nervenmuskelapparates der Gallenwege bzw. ihre besondere Schwäche bezeichnet, eine sehr wesentliche Rolle bei der Entstehung von Störungen spielen, für welche wir bisher immer nach mechanischen Erklärungen gesucht haben, oder für welche wir Infektionen und dadurch bedingte Schwellungszustände verantwortlich gemacht haben[1]). Ich brauche hier das Bild der hypertonischen Stauungsblase nicht noch einmal zu schildern. Ich möchte nur betonen, daß die von mir früher beschriebene herdförmige Lipoidresorption, welche den Falten eine so charakteristische gelbe Fleckung verleiht, nicht unbedingt zum Bilde derselben hinzugehört. So bleibt für die hypertonische Stauungsblase nur die kräftiger entwickelte Muskulatur und die stärkere Entwicklung der Luschkaschen Gänge, ein etwas stärkeres Hervortreten der zelligen Elemente der Mucosa als charakteristisch übrig. Für die atonische Stauungsblase muß umgekehrt die Verdünnung der Muskelschicht, die Auszerrung der Falten, das Verschwinden der Luschkaschen Gänge als bemerkenswert hervorgehoben werden. Aber ich möchte nicht verfehlen, auf die Schwierigkeit der Beurteilung hinzuweisen. Der zufällige Kontraktionszustand, in welchem wir die Gallenblase zu Gesicht bekommen, bestimmt in erster Linie das Bild. Eine Gallenblase im kontrahierten Zustand sieht aber völlig anders aus wie eine solche im erschlafften. Ebenso möchte ich davor warnen, ohne weiteres eine für klinische Symptome verantwortliche Stauungsblase zu diagnostizieren, wenn man makroskopisch keine Zeichen von Infektion findet. Ich habe unter den mir übersandten klinisch diagnostizierten Stauungsblasen auch solche, wo das Mikroskop eine ganz frische, makroskopisch in keiner Weise erkennbare phlegmonöse Cholecystitis aufwies. Andererseits muß ich durchaus zugeben, daß ich bei einer ganzen Anzahl solcher klinisch wohl charakterisierten Stauungsblasen, wie sie mir von den Kollegen Schmieden und Rohde, Enderlen und Lexer zugesandt wurden,

---

1) Über diese funktionell bedingten primären Formen der Stauungsblase wird Lütkens eingehend berichten.

keine Spur von Infektion habe nachweisen können. In einer ganzen Anzahl von Fällen war das Bild durchaus das einer normalen Gallenblase, nicht einmal das einer chronischen Stauungsblase. An den exstirpierten Organen konnte der pathologische Anatom wohl gelegentlich noch Reste von Verwachsungen, aber sonst keine Abnormitäten finden. Hier müssen also besondere mechanische Momente, welche durch die Exstirpation verwischt wurden, oder in den Fällen ganz normaler Blasen dyskinetische Faktoren im Sinne Westphals wirksam gewesen sein. Ob diese dann jedesmal im Collum-Cysticusgebiet sitzen oder nicht doch im Gebiet des Sphincter Oddi zu suchen sind, scheint mir einer besonderen klinischen Kontrolle wert. Denn ein Sphinkterkrampf könnte durch die Drucksteigerung im ganzen System auch das Bild der Stauungsblase hervorrufen, so wie es Westphal am Tier bei starker Vagusreizung sah. (Siehe dazu G. v. Bergmann, Neuere Gesichtspunkte bei den Gallenblasenkrankheiten, Jahresk. f. ärztl. Fortbildung, März 1922.) Für dysfunktionelle Momente im Sinne Bergs habe ich bis jetzt keine Unterlagen gewinnen können. Doch bedarf es zur endgültigen Entscheidung aller dieser Fragen einer gründlichen mikroskopischen Untersuchung gerade des Cysticusgebietes, welches leider das Opfer der operativen Technik zu sein pflegt.

Die älteren und neueren Erfahrungen über den eigenartigen Aufbau des extrahepatischen Gallenwegesystems, die verschiedenartige Verteilung der Muskulatur, die große Bedeutung des Sphincter Oddi, die sphinkterartige Verstärkung der glatten Muskulatur am Cysticusanfang, der Einbau eines anscheinend als Regulationszentrum dienenden nervösen Apparates in die Wand des Cysticus, alle diese Dinge lassen uns auch die klinische Pathologie der Gallenblasenleiden mit und ohne Steinbildungen in einem neuen Lichte erscheinen. Wir sehen, daß nicht nur die groben Beeinflussungen der Gallenblasengegend durch Kleider, Korsett, Haltung, Schwangerschaft usw. eine Rolle für Stauung und Infektion spielen, sondern daß dafür als ebenso wichtig Störungen der Regulationsmechanismen des Sphincter- und des Cysticusgebietes angesehen werden müssen. Der alte Streit, ob der Symptomenkomplex des sogenannten Gallensteinanfalles immer nur durch Steine oder auch allein durch Infektion der Gallenblase hervorgerufen werden kann, erfährt jetzt dahin noch eine weitere Komplikation, als die gleichen Symptome des schmerzerregenden Krampfes ohne beides, d. h. rein nervös-reflektorisch ausgelöst werden können. Diese nichtinfektiösen und nichtlithogenen Schmerzanfälle werden unter den sogenannten Rezidiven des Gallensteinleidens bei Entfernung der Gallenblase eine ganz besondere Rolle spielen können. Wie weit dabei die Art der Operation, nämlich die Entfernung oder Nichtentfernung des Ganglienapparates am Cysticus eine Rolle spielt, können erst weitere Untersuchungen zeigen. Leider wird bei der gewöhn-

lichen Operationstechnik gerade der obere, für den pathologischen Anatomen wichtigste Teil des Cysticus durch die Unterbindung zerstört und für weitere Untersuchungen unbrauchbar gemacht. Müssen wir das Vorkommen solcher dyskinetischer Krampfanfälle im Gallenblasengebiet in größerem Umfange als bisher anerkennen, so würden wir dreierlei Formen des sogenannten Gallenblasen-Symptomenkomplexes strenger wie bisher zu unterscheiden haben:

1. den lithogen bedingten, bei welchem durch Einklemmung eines Steines in den Gallenblasenhals der ganze Krampfanfall ausgelöst wird, der Krampf aber auch das Gebiet des Sphincter Oddi mitbetreffen kann;
2. den infektiös bedingten Symptomenkomplex, der nicht selten mit dem lithogen bedingten in Kombination auftritt, und
3. den dyskinetisch bedingten, welcher für sich allein zu bestehen, aber natürlich auch mit den beiden anderen kombiniert vorkommen kann.

Die Aufgabe der Zukunft muß es sein, diese drei Formen von Symptomenkomplexen des Gallenblasenleidens schärfer wie bisher zu trennen und ihre Häufigkeit festzustellen. Ich bin schon jetzt überzeugt, daß die dyskinetische Form viel häufiger da vorliegt, wo wir bisher auf die infektiöse schließen zu müssen glaubten. So hat neuerdings auch Naunyn wieder betont, daß die infektiöse Cholangitis etwas außerordentlich Häufiges wäre, und daß diese Infektion der Gallenwege, besonders der intrahepatischen, nicht die der Gallenblase oder der extrahepatischen, das Bild anfallsweise auftretender Schmerzen hervorriefe. Neuere bakteriologische Untersuchungen aus der Gießener Klinik unter Poppert scheinen dafür zu sprechen, daß in der Tat eine deszendierende oder aszendierende Infektion der Gallenwege auffallend häufig ist. Ich glaube nicht, daß bei diesen Untersuchungen schon alle Fehlerquellen berücksichtigt sind. Aber trotzdem bleibt die Tatsache bestehen, daß solche Infektionen relativ häufig vorkommen. Ich glaube aber, daß sie mehr die Gallenblase oder extrahepatischen Gallenwege, als die intrahepatischen Gallenwege treffen. Ich habe nun wahllos eine größere Zahl von Lebern auf etwaige entzündliche Reaktionen mit Hilfe der Oxydasefärbung untersuchen lassen. Herr Dr. Aiello konnte dabei feststellen, daß, vom Typhus und der Tuberkulose abgesehen, bei den gewöhnlichen Infektionskrankheiten die intrahepatischen Gallenwege ganz intakt zu sein pflegen, während sich in der Gallenblase die betreffenden Erreger der Infektionskrankheit (Staphylokokken, Streptokokken, Pneumokokken usw.) mehr oder weniger häufig bakteriologisch feststellen ließen. Aber auch die Gallenblase zeigte, trotz des positiven bakteriologischen Befunds, keine Spur von entzündlicher Reaktion. Daraus geht hervor, daß die bakteriologischen Ausscheidungen durch die

Leber, vielleicht auch durch die Wand der Gallenblase in der Regel ohne besondere Reaktion verlaufen. Damit also eine hämatogene Cholecystitis bakterieller Natur entsteht, muß noch etwas Besonderes hinzukommen: entweder eine besondere Virulenz der Keime, oder eine Stauung innerhalb der Gallenwege, oder die Anwesenheit von Fremdkörpern, besonders von Steinen innerhalb der Blase selbst. Für die Stauung wird wieder der neuromuskuläre Apparat der Gallenwege eine große Rolle spielen, und, da dieser wieder von der Nahrung, von der körperlichen Tätigkeit, von der Psyche, von den Rhythmen des Lebens, besonders bei der Frau beherrscht wird, so ist es bis zu einem gewissen Grade zu verstehen, warum bei gewissen Personen der Infekt haftet, bei anderen aber nicht. Nehmen wir noch dazu, daß ein nicht unerheblicher Teil der Gallensteine gar nicht auf dem Boden der Infektion entsteht, sondern durch Stoffwechselstörungen, wie z. B. die reinen Cholesterinsteine, so ist hier ein neues Moment der Disposition zum erfolgreichen Haften der hämatogenen oder enterogenen Infektion gegeben. Wobei wiederum die Gegenwart des Steines auf den neuromuskulären Reflexapparat ungünstig einwirken kann.

Dadurch verliert die Infektionstheorie als Hauptquelle aller Gallenblasenerkrankungen, besonders der Steinbildungen, recht viel von ihrer bisherigen herrschenden Stellung. Es treten die metabolischen und die dyskinetischen Theorien mehr oder weniger gleichberechtigt an ihre Seite. Wir sehen, daß auch hier für den Symptomenkomplex des Gallenblasenleidens der alte Satz gilt, nicht nach der *einen* Ursache, sondern nach den *verschiedenen* Bedingungen des Leidens zu forschen.

Literatur.

Genauere Angaben finden sich bei

Aschoff, L., Über Orthologie und Pathologie der extrahepatischen Gallenwege. Kongreßbericht der Deutschen Gesellschaft f. Chirurgie, 1923. Arch. f. klin. Chirurgie, Bd. 126, 1923.

Westphal, K., Muskelfunktion, Nervensystem und Pathologie der Gallenwege. Zeitschrift für klin. Medizin, Bd. 96, 1923.

X.

Über die Entstehung der Gallenblasensteine.

Eine vor einiger Zeit erschienene Schrift des hochbetagten und doch noch so forschungsfrohen früheren Straßburger Klinikers Naunyn „Die Entstehung und der Bau der Gallensteine“ gibt mir Veranlassung, über den jetzigen Stand der Frage kurz zu berichten. Die moderne Forschung der Gallensteinbildung nimmt ihren Ursprung von dem grundlegenden Werke Naunyns „Die Klinik der Cholelithiasis“. Hier vertritt Naunyn mit aller Schärfe den Satz, daß die einzig sichergestellte allgemeine Ursache für die Entstehung der Gallensteine die Stauung der Galle ist. Aber er hebt zugleich hervor, daß diese allein die Bildung der Gallensteine nicht bedingen könne, weil sich leicht zeigen ließe, daß die zahlreichen Gallensteine, die sich oft zu Hunderten oder Tausenden in einer Gallenblase finden, wegen der völligen Übereinstimmung ihres Aufbaues alle auf einmal entstanden sein müssen. Eine solche einmalige Entstehung scheint ihm aber unvereinbar mit der gewöhnlich sehr langen Dauer der Stauung, die durch die Anwesenheit der Steine noch vermehrt wird. Also muß ein anderes Moment, das nur vorübergehend wirkt, hinzutreten. Als solches sieht Naunyn die aszendierende Infektion der Gallenwege, besonders der Gallenblase mit Bact. coli commune an. Dieser Infekt erzeugt den sogenannten „steinbildenden Katarrh der Gallenblasenschleimhaut“. Unter dem Einfluß dieser katarrhalischen Entzündung wird seitens der Gallenblasenepithelien reichlich Cholesterin produziert. Dieses bildet die eigentliche Quelle der Cholesterinsteine und des Cholesterins in den gemischten Steinen. Auch den Kalk faßt Naunyn als ein Sekretionsprodukt der entzündlich gereizten Gallenblasenschleimhaut auf. Seiner Meinung nach sind das Cholesterin und der Kalk in der Regel nicht in der Lebergalle gelöst, sondern bilden sich erst unter gewissen Umständen als ein direktes Sekretions- oder Zerfallsprodukt der Epithelien der Gallenwege. Doch können Bilirubinkalkmassen auch als Niederschläge aus der Galle

entstehen. So bilden sich, zum Teil aus Häufchen zerfallener Zellen, zum Teil aus Niederschlägen die ersten Anfänge der Gallensteine, die durch Adsorption steinbildender Substanzen weiterwachsen, oft eine härtere Schale erhalten, während das weichere, halb flüssige Zentrum späteren Auskrystallisierungen mit Abscheidung der Lösungsmittel in einen zentralen Hohlraum unterliegt. Noch wichtiger als diese Umwandlungen des Kernes ist der allmähliche Umbau des ganzen Steines samt Kern durch nachträglich stattfindende Cholesterininfiltration und Umlagerung des am ursprünglichen Aufbau des Steines beteiligten Cholesterins, die sogenannte Cholesterinierung des Steines. Einen irgendwie nachweisbaren Einfluß der Nahrung oder der Konstitution auf die Bildung oder die Art der gebildeten Gallensteine gibt Naunyn nicht zu.

Diese Theorie Naunyns, die einen weiteren Ausbau der Lehre Meckel v. Hemsbachs darstellt, schien um so mehr zu befriedigen, als sie den innigen Zusammenhang der Gallensteinbildung mit infektiösen Prozessen betonte. Auch heute noch sehen wir in diesen aszendierenden und hämatogenen Infekten der Gallenblase die wichtigste Quelle des Gallensteinleidens. Naunyns Lehre steht nach dieser Richtung hin unerschüttert da; doch hat sie sich in Einzelheiten und besonders in bezug auf die Herkunft der Gallensteinbildner Erweiterungen oder Umwandlungen gefallen lassen müssen. Die zunehmenden Kenntnisse von der großen Bedeutung des Cholesterinstoffwechsels, wie wir sie französischen Autoren (Chauffard, Guy Laroche und Grigaut), englischen (Dorée, Gardner und Ellis), holländischen (Hijmans van den Bergh, Klinkert) und deutschen Forschern verdanken, zwingen zu einer Berücksichtigung dieser Tatsachen auch für das Gebiet der Gallensteinbildung[1]).

Einen ersten Versuch nach dieser Richtung stellten die von mir, später gemeinsam mit Bacmeister unternommenen experimentellen, histiologischen und morphologischen Arbeiten über das Gallensteinleiden dar, die wir in einer Monographie „Die Cholelithiasis" zusammengefaßt haben. Wir haben in derselben ausführlich begründet, warum wir entgegen der früheren Annahme einer gemeinsamen entzündlichen Ursache aller Gallensteinbildungen zweierlei grundverschiedene Formen zu unterscheiden haben; die nichtentzündlichen und die entzündlichen.

Zu den ersteren gehören vor allem die sogenannten reinen oder radiär gebauten Cholesterinsteine, die sich durch folgende Merkmale auszeichnen:

1) Über die Geschichte der Gallensteinforschung s. Lütkens, Über Struktur und Funktion der extrahepatischen Gallenwege (im Druck bei F. C. W. Vogel, Leipzig)

1. Sie bestehen fast nur aus Cholesterin, enthalten nur verschwindende Spuren von Eiweiß und Kalk, so daß man sie mit Recht als reine Cholesterinsteine bezeichnen kann.
2. Sie zeigen einen grobkrystallinischen Bau. Auf dem Schliff sieht es aus, als wenn sie aus einem Haufen durcheinander gestürzter Baumstämme (grober Cholesterinbalken) zusammengesetzt wären (Fig. 16). Es fehlt ihnen die für die meisten übrigen Gallensteine so charakteristische Schichtung.
3. Sie kommen stets nur in der Einzahl vor, weswegen sie auch schon von Meckel als Cholesterinsolitäre bezeichnet wurden.
4. Die Gallenblasen, in denen sie sich finden, entbehren in der Regel jeglichen Zeichens der Entzündung.
5. Es sind diejenigen Gallensteine, die man gelegentlich bei Individuen findet, die nie in ihrem Leben Gallensteinerscheinungen gehabt haben.
6. Sie finden sich in allen Lebensaltern, schon bei Kindern. Bei Frauen ist ihre Entstehung im Anschluß an Geburten wahrscheinlich zu machen.

Wenn sich eine Steinart durch so viele Merkmale von allen anderen Steinen unterscheidet, so muß sie auch eine besondere Entstehung haben. Die sonst übliche Erklärung des infektiösen Katarrhs fällt hier fort. Naunyn hat freilich in der oben erwähnten, eben erschienenen Schrift „Die Gallensteine, ihre Entstehung und ihr Bau" noch einmal zu dieser Frage Stellung genommen. Er glaubt, daß doch eine Infektion der Galle bestanden haben kann, ohne daß sich histiologische Zeichen an der Gallenblase finden. Wenn diese Infektionen nichts anderes bedingen sollten, als eine Zersetzung der Galle, so wäre die Annahme Naunyns zulässig; aber dann müßte diese Zersetzung das isolierte Ausfallen von Cholesterin zur Folge haben. Von einer solchen Wirkung der Mikroorganismen ist uns aber nichts bekannt. Auch hat Naunyn selbst betont, daß die Bakterien erst die Epithelien zur stärkeren Sekretion des Cholesterins reizen. Eine solche Reizung der Schleimhaut würde aber zweifellos in irgendwelchen histologischen Zustandsänderungen nachgewiesen werden können. Von solchen ist aber, wie ich erneut betonen muß, in reinen Fällen nichts zu sehen. Nun besteht allerdings noch ein Streit über die Quelle des Cholesterins überhaupt. Naunyn glaubt auch heute noch, daß die Epithelien der Gallenblase durch Zerfall oder Ausstoßen myelinartiger Massen das Cholesterin liefern, gibt jedoch jetzt die Möglichkeit einer Ausfällung von in der Galle gelöstem Cholesterin, wie wir es behauptet hatten, zu. Nach unserer Meinung sind nicht die Epithelien der Gallenwege und der Gallenblase

Spender des Cholesterins, sondern in erster Linie die Leberzellen, und zwar sezernieren diese das im Blute vorhandene Cholesterin, ohne dabei zu zerfallen. Der beste Beweis für die Ausscheidungstätigkeit der Leber ist die Abhängigkeit des Cholesteringehalts der Kaninchengalle von dem Cholesterinspiegel des Blutes. Normalerweise enthält die Kaninchengalle so gut wie kein Cholesterin. Wenn

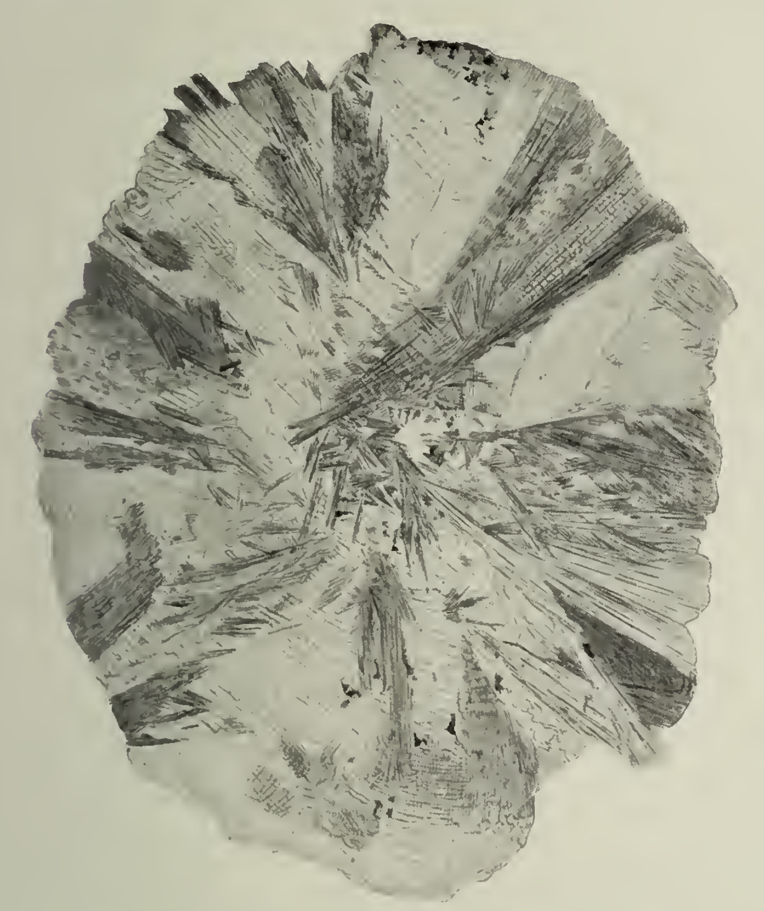


Fig. 16. Reiner grobkristallinisch gebauter Cholesterinstein.

aber der Cholesteringehalt des Blutes durch künstliche Cholesterinfütterung oder durch Nebennierenexstirpation sehr hochgetrieben wird (Hueck, Weltmann u. Biach, Landau, Rothschild, Versé), so kommt es zur Ausschüttung des Cholesterins durch die Leber in die Galle. Eine Beteiligung der Gallenblasenepithelien ist, wenigstens morphologisch, nicht zu beweisen. Auch die starke Cholesterinausscheidung in der Galle von Hündinnen, die frisch geworfen haben, aber am Säugen verhindert werden (Bacmeister), der wechselnde

Cholesteringehalt der Galle bei Krankheitszuständen, die keine katarrhalischen Erkrankungen der Gallenwege erkennen lassen (Pearce, Nathan), sprechen durchaus für eine gewisse Abhängigkeit des Cholesteringehalts der Galle von dem des Blutes.

Mit dieser Abhängigkeit des Cholesteringehalts der Galle von der Höhe des Cholesterinspiegels des Blutes war allerdings noch nicht gesagt, an welcher Stelle die vermehrte Cholesterinausscheidung stattfand. So gut wie Naunyn die Epithelien der Gallenwege und besonders der Gallenblase für die normale Cholesterinausscheidung verantwortlich machte, so gut konnte man sie auch für eine pathologisch vermehrte Cholesterinausscheidung verantwortlich machen. Es galt also die Cholesterinausscheidung durch die Gallenblasenepithelien möglichst einwandfrei zu prüfen. Herr Dr. Torinoumi hat das unter meiner Leitung getan. Er hat an unterbundenen Gallenblasen von Hunden diese Untersuchungen vorgenommen. Indem er den Inhalt durch Aspiration gewann und dann die Hälfte wieder in die Gallenblase zurückinjizierte, konnte er aus der übrigen Hälfte den prozentualen Cholesteringehalt der Galle berechnen. Die unterbundene Gallenblase wurde dann wieder versenkt und nach einigen Wochen durch Relaparatomie endgültig entfernt und der Restinhalt wiederum chemisch auf seinen Cholesteringehalt untersucht. Wenn wirklich Naunyn recht hatte mit seiner Behauptung, daß das Gallenblasenepithel Cholesterin sezerniert, und zwar in einem solchen Maße, daß sich daraus reine Cholesterinsteine entwickeln können, so mußte man eine leicht nachweisbare Erhöhung des Cholesteringehalts der Restgalle erwarten. Die Untersuchungen Dr. Torinoumis ergeben nun sehr wechselnde Befunde. In einem Teil der Fälle war der Cholesteringehalt leicht vermehrt; in einem anderen deutlich vermindert. Die genauere histologische Untersuchung der Gallenblase zeigte nun, daß in den Fällen, in denen der Cholesteringehalt erhöht war, auch eine entzündliche Reizung der Gallenblasenwand bestand. Dagegen in denjenigen Fällen fehlte, wo der Cholesteringehalt abgenommen hatte. Daraus ging klar hervor, daß die Vermehrung des Cholesteringehalts nicht auf eine physiologische Cholesterinsekretion der Gallenblasenepithelien, sondern auf das, wenn auch noch so geringe entzündliche Exsudat zurückgeführt werden mußte. Dieses entzündliche Exsudat war hervorgerufen worden durch die Einspritzung von Normosal, welches dazu dienen sollte, die halb entleerte Gallenblase wieder aufzufüllen. Nachdem die schädliche Wirkung des Normosals auf die Gallenblasenwand festgestellt worden war, wurde dasselbe nicht mehr angewendet. Die Gallenblasen zeigten dann keine Entzündung mehr und der Cholesteringehalt war, wie erwähnt, nicht mehr erhöht, sondern vermindert. Man darf daraus schließen, daß in einer normalen Gallenblase des Hundes keine Cholesterinsekretion, sondern eine

wenn auch nicht sehr erhebliche Cholesterinresorption vor sich geht. Auf die große resorbierende Kraft der Gallenblasenschleimhaut, für welche schon die chemischen Untersuchungen der Gallenblasengalle von Hammarsten genügende Hinweise brachten, haben neuere Untersuchungen von Rous und Mac Master sehr deutlich hingewiesen.

Es soll hier aber nicht verschwiegen werden, daß zwischen Gallenblasenepithelien und Epithelien der Gallengänge wichtige Unterschiede bestehen. Experimentelle Untersuchungen des russischen Forschers Zinserling, sowie des Japaners Yamada haben gezeigt, daß in der Tat bei reichlicher Zufuhr von Cholesterinestern eine Speicherung derselben in den Gallengangsepithelien auftritt, die man vielleicht als ein Zeichen der Cholesterinausscheidung durch die Gallengangsepithelien deuten kann. Wir wissen aber heute aus zahlreichen Untersuchungen, daß Speicherung und Ausscheidung keineswegs gleichbedeutend sind und daß eine Zelle sehr wohl Fett speichern, dabei aber doch nicht auszuscheiden vermag. Weiter zurückliegende Untersuchungen von Chalatow (Virchows Arch. 207, 1912) haben gezeigt, daß diese eigentümliche Lipoidinfiltration der Epithelien der Gallenwege oder Lipoidsekretion nicht allein von der Zufuhr der Lipoide, sondern auch von der Art derselben abhängig ist. So wurde die Ablagerung von Cholesterinfetten besonders dann sehr reichlich, wenn das Cholesterin in Sonnenblumenöl gelöst dem Kaninchen zugeführt wurde. Ja Chalatow konnte bei besonders reichlicher und besonders lange dauernder Speicherung mit in Sonnenblumenöl gelöstem Cholesterin sogar eine Lipoidinfiltration der Gallenblasenepithelien erzeugen. Da das Kaninchen an sich so gut wie gar kein Cholesterin durch die Galle ausscheidet, so ist dieses abnorme Verhalten der Gallenblasenepithelien in gewissem Maße zu verstehen. Chalatow glaubt, daß bei Überlastung der Leberzellen die Epithelien der Gallengänge und schließlich auch die der Gallenblase kompensatorisch für die Leberzellen eintreten und Cholesterin ausscheiden. Ich weiß nicht, wie weit man aus den rein morphologischen Befunden auf eine solche Cholesterinausscheidung schließen darf. Jedenfalls kommt sie nur unter pathologischen, ganz abnormen Bedingungen beim Kaninchen vor. Die Verhältnisse beim Kaninchen sind aber ganz andere wie beim Hunde und diese erst recht wieder andere wie beim Menschen. Die Versuche von Torinoumi zeigen jedenfalls, daß unter gewöhnlichen Verhältnissen beim Hunde eine Lipoidresorption der Gallenblase stattfindet und nicht eine Lipoidsekretion. Und Ähnliches müssen wir für den omnivoren Menschen annehmen.

Aber selbst wenn man eine stärkere lokale Cholesterinausscheidung durch die Gallenblasenepithelien beim Menschen zuließe, so bliebe doch diese nach allen beim Menschen gemachten Beobachtungen und

auch nach den experimentellen Versuchen am Kaninchen in letzter Linie abhängig von dem mehr oder weniger starken Cholesteringehalt des Blutes. Konnte doch Dewey durch Cholesterinfütterung beim Kaninchen eine so starke Ausscheidung von Cholesterin durch Leber und Gallenwege erzeugen, daß es zur Bildung kleiner Cholesterinsteine kam, was freilich anderen Autoren mißlang.

Wir haben daher die Behauptung aufgestellt, daß für die reinen Cholesterinsteine eine Stoffwechselstörung, und zwar im Sinne einer vorübergehend stark erhöhten Ausscheidung von Cholesterin verantwortlich zu machen ist. Die immer wieder festgestellte Tatsache, daß die reinen Cholesterinsteine nicht selten im Anschluß an Schwangerschaft entstehen, in deren Gefolge starke Erhöhung des Cholesterinstoffwechsels durch die Forschungen der Wiener und Pariser Schule (Neumann u. Herrmann, Chauffard, La Roche, Grigaut) sichergestellt sind, gibt zu denken. Ich glaube, daß auch akute Entfettungen, seien sie absichtlich durch Entfettungskuren herbeigeführt oder durch Infektionskrankheiten oder sonstwie bedingt, zur Bildung reiner Cholesterinsteine führen können. Sehr interessant sind die Untersuchungen, welche Okuneff[1]) über die Morphologie der lipoiden Substanzen im Hungerzustand ausgeführt hat. Er konnte nicht nur die Angaben von Landau bestätigen, daß sich die Cholesterinester der Nebennierenrinde beim Hungern vermehren, sondern weiterhin nachweisen, daß diese Cholesterinester auch in dem reticuloendothelialen System stärker gespeichert werden und in den Epithelien der Gallenwege in vermehrtem Maße auftreten. Man kann daraus — freilich mit aller Vorsicht — auf eine erhöhte Cholesterinausscheidung durch die Lebergalle beim Hungern schließen. Je schneller die Abmagerung bzw. die Entfettung eintritt, um so stärker muß die Ausscheidung des für den abmagernden Körper überflüssig gewordenen Cholesterins durch die Galle werden. Um so leichter kann die Cholesterinkonzentration der Galle auch in der kolloidalen Lösung derselben bis zur Ausfällung gesteigert werden. Es wird also die Ernährung und der Gesamtzustand des Organismus für die Art der Cholesterinausscheidung und die etwaige Ausfällung des Cholesterins in der Gallenblase von größter Bedeutung sein.

Auf den Zusammenhang solcher Steinbildungen mit der Konstitution ist auch von anderer Seite hingewiesen. Daß natürlich auch Störungen in der Bildung der übrigen Gallenbestandteile, z. B. Verminderung der Gallensäuren für die Ausfällung der Cholesterine von Bedeutung werden können, soll ausdrücklich hervorgehoben sein. So sind Untersuchungen über die gallensteinlösenden Eigenschaften

1) Okuneff, Über den Cholesterinstoffwechsel im Hungerzustand. Zieglers Beiträge, Bd. 71, 1922.

der Desoxycholsäure (Wieland) im hiesigen Institut im Gange und haben bereits zu positiven Ergebnissen geführt.

Unter anderem sind im Freiburger Institut von Fräulein Dr. Rosin Untersuchungen über die gallensteinlösenden Eigenschaften der Desoxycholsäure angestellt worden. Die Versuche, beim lebenden Menschen innerhalb der Gallenblase die Gallensteine zur Auflösung zu bringen, sind schon sehr alt. Man ging dabei von den Ergebnissen der Experimente aus, die man entweder in vivo bei Hunden oder in vitro mit der Galle von Rindern und dergleichen angestellt hatte. Man kann nicht dringend genug davor warnen, derartige Versuchsergebnisse ohne weiteres auf den Menschen übertragen zu wollen. Zunächst ist es ein großer Unterschied, ob die menschlichen Gallensteine in tierische oder menschliche Galle gebracht werden. Die ausgiebigen Untersuchungen von Wieland über den Cholesterin- und Gallensäuregehalt der verschiedenen Tiergallen und der Menschengalle haben gezeigt, wie außerordentlich wechselnd diese Verhältnisse bei den einzelnen Tierarten sind. So kann es uns gar nicht überraschen, daß sich die cholesterinreichen menschlichen Gallensteine in der cholesterinarmen Rindergalle auflösen. Wenn man aber daraus den Schluß ziehen wollte, daß auch in der menschlichen Galle eine solche Auflösung zustande kommt, so wäre das ein großer Irrtum. Dr. Aoyama hat in meinem Institut solche vergleichenden Untersuchungen ausgeführt, indem er menschliche Gallensteine zunächst in Rindergalle und später in menschliche Galle brachte. Es stellte sich dabei heraus, daß diese Gallensteine während des Aufenthalts in der Rindergalle sehr deutlich an Gewicht verloren, während sie bei dem Aufenthalt in menschlicher Galle wieder an Gewicht zunahmen. Es liegt sehr nahe anzunehmen, daß diese Zunahme auf eine erneute Infiltration des Steines mit dem in der menschlichen Galle vorhandenen Cholesterin zustande gekommen ist. Leider ließ sich darüber morphologisch keine Entscheidung fällen. Ganz das gleiche gilt für die Hundegalle; auch diese besitzt für menschliche Gallensteine ein gewisses Auflösungsvermögen, besonders wenn die Steine in die Gallenblase des lebenden Hundes eingebracht werden (T. Tsunoda). Die Körperwärme des Hundes ist hier natürlich nicht das Entscheidende. Denn dieselben Steine werden, bei gleicher Temperatur in menschlicher Galle aufbewahrt, nicht ab-, sondern wieder zunehmen. Auch ist die Hundegalle verhältnismäßig reicher an Cholesterin, so daß die Cholesterinarmut nicht die entscheidende Rolle wie bei den Auflösungsprozessen in der Rindergalle spielen kann. Vielmehr müssen hier andere Verhältnisse mitspielen, die vielleicht wichtiger sind als der Cholesteringehalt, und das scheint der Gehalt an Gallensäuren zu sein. Aber auch hier gibt es bemerkenswerte Unterschiede. Die Untersuchungen von Fräulein Dr. Rosin zeigten, daß gerade das Natrium-

desoxycholat ein starkes Auflösungsvermögen besitzt, welches 3—4mal so groß ist als das Auflösungsvermögen der Cholate, Taurocholate und der Glykocholate. Es wird daher das Lösungsvermögen der menschlichen Galle für Cholesterin nicht nur von dem Gesamtgehalt an Gallensäuren, sondern auch von dem Mischungsverhältnis derselben abhängen. Je mehr Desoxycholate in der Galle vorhanden sind, desto größer ist das Lösungsvermögen, und umgekehrt. Da die Bildung der Gallensäuren auch wieder abhängig ist von der Nahrung und dem Ausscheidungsvermögen der Leber, so können sehr wohl Mischungsverhältnisse eintreten, wo zu viel Cholesterin, wo zu wenig lösende Gallensäuren vorhanden sind. Diese Annahme erhielte um so mehr Berechtigung, je mehr sich zeigen würde, daß die Gallensäuren von den Leberzellen auf Kosten des Cholesterins gebildet werden. Die chemischen Beziehungen der Gallensäuren zum Cholesterin sind ja durch die Untersuchungen von Windaus sichergestellt. Es würde sich hier also um eine besondere Form der Störung des Cholesterinstoffwechsels handeln. Die Annahme einer solchen als Ursache der reinen radiären Cholesterinsteine macht uns alle Eigenschaften derselben verständlich, das Fehlen des infektiösen Gallenblasenkatarrhs, den grobkristallinischen Aufbau, das Fehlen der Schichtung, das Vorkommen in allen Lebensaltern, vor allem das Vorkommen in der Einzahl. Die Sedimentierung und Auskristallisierung erfolgt in der nicht infizierten, von allen fremden Beimischungen freien Galle auf ein Zentrum zu, weil andere Kristallisationspunkte nicht gegeben sind. Sollte ausnahmsweise eine neue Attacke der Hyper- oder Dyscholesterinose in der Galle zur neuen Ausfällung führen, so werden sich die neuen Kristalle dem alten Stein anfügen, ohne ihn baulich zu verändern. Ich habe trotz eifriger Umfrage und persönlichen Suchens in allen möglichen Gallensteinsammlungen des In- und Auslandes noch keinen Fall gefunden, wo reine grobkristallinische Cholesterinsteine in der Mehrzahl vorhanden gewesen wären.

Naunyn führte früher die reinen Cholesterinsteine auf eine sekundäre Cholesterinierung gewöhnlicher Gallensteine zurück. Er gibt jetzt das primäre Vorkommen reiner Cholesterinsteine zu, bezweifelt aber die Ausfällung des Cholesterins in normaler Galle und beruft sich dabei auf die Tatsache, daß menschliche Gallensteine, in die Gallenblasen von Hunden gebracht, sich auflösen. Naunyn zweifelt also noch an einer Entstehung der Cholesterinsteine durch Ausfällungsvorgänge in einer hypercholesterinierten Galle. In der Tat ist bei hypercholesterinierten Kaninchen, von den nicht ganz sicher zu beurteilenden Versuchen Deweys abgesehen, keine Bildung von reinen Cholesterinsteinen beobachtet worden (T. Tsunoda). Nun aber ist Menschengalle und Kaninchengalle etwas völlig Verschiedenes. Wir wissen noch so wenig über die Abhängigkeit der

Lösungsverhältnisse des Cholesterins von den übrigen Bestandteilen der Galle und deren ganzen physikalisch-chemischen Struktur, daß Schlußfolgerungen von der Galle eines Herbivoren auf die Galle eines Omnivoren unzulässig sind. Naunyn glaubt schließlich die entzündliche Genese der reinen Cholesterinsteine mit dem Nachweis kleinster bräunlich gefärbter Kerne in denselben wahrscheinlich machen zu können. Er führt diese Kerne auf kleinste Konkremente von Bilirubinkalk zurück, die primär in den Gallenwegen als Folge einer Cholangitis entstanden und dann in die Gallenblase eingeschwemmt worden seien. Ich komme auf diese Theorie, die schon von Meckel von Hemsbach ausgesprochen wurde und neuerdings von Rovsing sehr eifrig verfochten wird, wenn derselbe auch diese Gallenzylinderbildungen aus Pigmentkalk mehr auf Stoffwechselstörungen zurückführt, noch später zurück, wenn wir von den gewöhnlichen Cholesterinpigmentkalksteinen zu sprechen haben. Hier handelt es sich nur um die gelegentlich zu beobachtenden bräunlichen Färbungen der Zentren der reinen Cholesterinsteine. Im Gegensatz zu Naunyn und zu Rovsing muß ich behaupten, daß es sich bei diesen bräunlichen Zentren nicht um richtige Konkremente als Kerne, sondern nur um Beimischung von Gallenfarbstoffniederschlägen zu dem Kristallisationszentrum des radiären Cholesterinsteins handelt. Solches Mitgerissenwerden bestimmter Gallenbestandteile an den Ort des primären und damit wirksamsten Kristallisationsvorganges ist leicht verständlich.

Die Gallenfarbstoffe liegen hier den grobbalkigen Cholesterinmassen nur oberflächlich auf. Es handelt sich nicht um durchgefärbte Substanzen, wie bei dem Bilirubinkalk, der — wie wir noch hören werden — bei der Bildung der Zentren der Cholesterinpigmentkalksteine eine so große Rolle spielt. Es besteht also ein großer Unterschied zwischen dem Kernaufbau des reinen Cholesterinsteins und dem Kernaufbau des Cholesterinpigmentkalksteines. Bei dem reinen Cholesterinstein ist der Kern genau so gebaut wie der übrige Stein, d. h. es besteht überhaupt kein Kern im eigentlichen Sinne, nur gelegentlich sind die zentralen Abschnitte durch die Adsorption von Farbstoffen etwas dunkler gefärbt; die Struktur ist durch den ganzen Stein dieselbe. Ganz anders bei den Cholesterinpigmentkalksteinen, wo man wirklich Kern und Rinde durch die verschiedene Struktur unterscheiden kann, und wo der Kern aus wirklichem Bilirubinkalk neben Cholesterin, aber nicht nur aus angefärbtem Cholesterin besteht.

Ich glaube, daß ich damit die Behauptungen von Naunyn und Rovsing, daß auch der reine Cholesterinstein nichts anderes wie eine Niederschlagsbildung um einen von den Gallenwegen aus eingewanderten Kern darstellt, genügend widerlegt habe. Man würde auch gar nicht verstehen, warum in allen diesen Fällen von reinem

grobkristallinischen Cholesterinstein immer nur ein einziger Stein in der Gallenblase entsteht, wo man doch annehmen muß, daß, sei es infolge einer Entzündung — wie Naunyn will — sei es infolge einer Stoffwechselstörung — wie Rovsing will — zahlreiche kleine Niederschlagsbildungen in den kleinsten Gallenkanälchen entstehen und deswegen in größerer Zahl in die Gallenblase einwandern müßten. Denn die Autoren nehmen ja an, daß auch die gewöhnlichen Gallensteine, die meist zu mehreren, ja zu Hunderten und Tausenden vorkommen, auf die Einwanderung solcher intrahepatischen Niederschlagskonkremente zurückzuführen sind. Ob diese Theorie, die ich für die reinen Cholesterinsteine ohne weiteres ablehne, für die übrigen Gallensteine aufrechterhalten werden kann, wird noch später zu besprechen sein.

Vergleichende Untersuchungen Torinoumis an dem Inhalt der Gallenblase und der Gallenwege zeigen übrigens, daß freie Kernbildungen mit typischen Drusenbildungen, wie sie für die Cholesterinpigmentkalksteine charakteristisch sind, in den Gallenwegen gar nicht vorkommen. Daraus muß man schließen, daß die eigentliche Kernbildung erst in der Gallenblase statthat. Aus welcher Art von Niederschlägen sich die Kerne bilden, bedarf noch eingehender Untersuchungen. Die bisherigen Beschreibungen der Autoren sind nicht erschöpfend genug.

Die neueren Einwände Naunyns genügen also in keiner Weise, um die Lehre zu erschüttern, daß eine gewisse Art von Gallensteinen, nämlich die reinen radiären Cholesterinsteine, nicht durch entzündliche Katarrhe der Gallenwege hervorgerufen werden, sondern eine Folge des gestörten Cholesterinstoffwechsels sind. Damit tritt der Stoffwechsel als Quelle der Steinbildung wieder in den Gesichtskreis des vorbeugenden und heilenden Arztes. Nach welcher Richtung hier die Aufgaben zu stellen sind, kann nur die genauere Erforschung des Lipoidstoffwechsels und der Gallensekretion überhaupt ergeben. Doch würde die Wichtigkeit der neugewonnenen Erfahrung gering erscheinen, wenn diese reinen Cholesterinsteine eine seltene Ausnahme bildeten und für den Patienten so gut wie bedeutungslos wären. Das ist aber nicht der Fall. Ich habe auf Grund eines sehr großen, genau durchgesehenen Gallensteinmaterials schätzungsweise berechnet, daß die reinen auf Stoffwechselstörungen zurückzuführenden Cholesterinsteine etwa ein Drittel aller Gallensteinarten bilden. Freilich treten sie uns als solche nicht immer ohne weiteres entgegen, sondern in Form der sogenannten „Kombinationssteine".

Damit betreten wir das Gebiet des eigentlichen Gallensteinleidens. Wie schon erwähnt, braucht der reine Cholesterinstein gar keine Symptome zu machen. Aber auch für ihn besteht, wie für alle Gallensteine, die Gefahr der Einklemmung in den Gallen-

blasenhals oder die Einpressung in den Ductus cysticus. Dadurch wird der fieberfreie oder höchstens mit geringer Temperatursteigerung verbundene, nicht entzündliche Gallensteinanfall ausgelöst. Er kann sich mehrfach wiederholen, bis unter dem Einfluß der mechanisch und reflektorisch bedingten Gallenstauung eine aszendierende oder zufällig hämatogene Infektion einsetzt. Wir sind heute viel besser wie früher über die große Bedeutung des Oddischen Sphinkters durch die Untersuchungen von Hendrickson, Mann und Westphal aufgeklärt. Wir wissen ferner durch die Untersuchungen von Auster und Burrill, Lyon, Jakobson und Gydenon, Chester, Willy Meyer und besonders von Westphal, Judd und Mann, wie sehr dieser Sphinkter reflektorisch sowohl von der Gallenblase, wie von den Gallenwegen, wie vom Darm aus beeinflußbar ist. Reizungen des Gallenblasenhalses durch Einkeilung eines Cholesterinsteines, durch irgendwie ausgelöste Druckerhöhung innerhalb der Gallenblase werden leicht zu Störungen im Sphinctergebiet, zu reflektorischen Hemmungen der Gallensekretion, zur aszendierenden Infektion der Gallenwege und der Gallenblase Veranlassung geben können. Andererseits ist nicht ausgeschlossen, daß eine hämatogene Absiedelung von Mikroorganismen in den Gallenblaseninhalt eine Reizung der Gallenblasenwand, Druckerhöhung und Einkeilung des Steines in den Gallenblasenhals hervorruft. In der gestauten Galle wird sich dann erst recht die entzündliche Reaktion zur gefährlichen Höhe entwickeln können, gleichgültig, wie nun die Infektion der Gallenblase zustande gekommen sein mag. Das bis jetzt ohne Fieber einhergegangene Gallensteinleiden, welches nur gelegentlich zu lokalen Spasmen am Gallenblasenhals bzw. an der Gallenblase oder zu reflektorischen Spasmen im Sphinktergebiet Veranlassung gab, geht jetzt in das entzündliche Gallensteinleiden über. Entweder bleibt der reine Cholesterinstein im Gallenblasenhals stecken und die hinter ihm sich ansammelnde Eitermasse führt zum Empyem, aus welchem sich im Laufe der Jahre der bekannte Hydrops der Gallenblase entwickelt (Kümmel), der durch seinen besonderen Verschlußstein, nämlich den radiären Cholesterinstein gekennzeichnet ist; oder der radiäre Cholesterinstein wandert wieder in die nunmehr entzündete Gallenblase zurück. Das ist natürlich nur möglich, wenn der Druck in derselben durch Resorption des entzündlichen Exsudats abnimmt. Wie weit nach Lockerung des Steines auch eine Entleerung des entzündlich veränderten Gallenblaseninhalts möglich ist und vorkommt, ist schwerer zu beurteilen. Die Motilität der Gallenblase ist jedenfalls noch für längere Zeit herabgesetzt. Was den Inhalt der Gallenblase anbetrifft, so dürfen wir wohl annehmen, daß er keine Galle mehr ist. Entweder ist die vorhanden gewesene Galle unter dem Druck des entzündlichen Exsudats zum größten Teil aus-

gepreßt oder soweit sie durch den Verschlußstein zurückgehalten wurde, entzündlich zersetzt worden. So trifft die jetzt wieder zufließende frische Galle ein eigentümliches Magma an, mit dem sie sich mischt und mit welchem sie ein neues kolloidales System bildet, in welchem die kolloidalen Ausfällungsprodukte (Eiweißkörper) oder morphologischen Agglutinationsprodukte (Mikroorganismen, Leukozyten, Epithelien) genügende Bedingungen für neue Ausfällungsvorgänge in der zufließenden Galle abzugeben vermögen. So kommt es hier zur Ausscheidung von Bilirubinkalk und Cholesterin in Form eigenartiger körniger halbkristallinischer Massen, die sich unter dem Einfluß des eiweißreichen Milieus zu dicht kristallinisch aufgebauten Rosetten entwickeln. Solange der in diesem kolloidalen Gemisch vorhandene primäre Cholesterinstein mit seiner Oberfläche genügt, um die auskristallisierenden Massen an sich zu reißen, so lange wird diese Niederschlagsbildung nur auf ihm selbst erfolgen. Er umgibt sich mit einer langsam wachsenden Rinde; so entsteht der sogenannte Kombinationsstein aus einem nicht entzündlich gebildeten Kern reinen Cholesterins und einer entzündlich gebildeten Schale von Cholesterinpigmentkalk. Man glaubte früher, diese Kerne auf sekundäre Cholesterinierungsvorgänge zurückführen zu müssen. Heute gibt auch Naunyn zu, daß die klassischen „Kombinationssteine" in der oben geschilderten Weise entstehen. Allerdings trennt er von diesen Steinen mit echtem Cholesterinkern solche mit falschem Kern, bei denen diese Kerne erst durch nachträgliche stärkere Cholesterinanhäufung im Zentrum entstanden sein sollen. Wie weit eine solche vorkommt, soll noch später erörtert werden. Jedenfalls kann man die echten Kombinationssteine von den falschen sehr leicht daran erkennen, daß in einer Gallenblase mit vielen, ja mit Hunderten und Tausenden von Steinen immer nur ein echter Kombinationsstein gefunden wird, während falsche, sogenannte sekundäre Kerne in vielen oder allen Steinen enthalten sein können. Das liegt daran, daß der echte Kombinationsstein einen radiären Cholesterinstein voraussetzt, der aber nur in der Einzahl gebildet wird. Dieser Kombinationsstein pflegt auch der größte Stein in der gallensteinhaltigen Blase zu sein. Denn neben der Schale um den radiären Cholesterinstein können aus den sich niederschlagenden Cholesterinpigmentkalkmassen mehr oder weniger zahlreiche selbständige Konkremente entstehen, die aber des radiären Cholesterinsteins als Kernes entbehren. Das sind die bekannten fazettierten Cholesterinpigmentkalksteine, die besonders durch ihre Schichtung auf der Schnittfläche auffallen, daher auch als geschichtete Steine den rein radiär gebauten gegenübergestellt werden können. Die Schichtungen dieser Steine gleichen ganz den Schichten der Schale des Kombinationssteines, sind also mit der Schale gleichzeitig entstanden.

Ehe ich auf diese Steine, die ja die häufigste Form der Gallensteine darstellen, eingehe, möchte ich noch einmal zusammenfassend die Bedeutung des reinen solitären Cholesterinsteins hervorheben. Er ist das Zeichen einer Stoffwechselstörung und insofern ein charakteristisches Symptom. Er ist aber andererseits eine harmlose Steinbildung, insofern er an sich zu keiner, etwa mechanisch bedingten, durch Druck usw. hervorgerufenen entzündlichen Veränderung der Gallenblase führt. Vielmehr läßt sich zeigen, daß die Gallenblasenwand in solchen Fällen unverändert ist, solange keine Infektion hinzutritt. Wenn ich somit den reinen Cholesterinstein als „an sich harmlos" bezeichnet habe, so kann ich die mißverständliche Auffassung auf seiten meiner chirurgischen Kollegen nicht verstehen, wenn sie behaupten, daß ich diese Steinbildung überhaupt für harmlos erklärt hätte. Ich habe immer wieder hervorgehoben, daß diese Steine durch gelegentliche Einklemmung oder sonstige reflektorische Beeinflussung der Sphinktersysteme der extrahepatischen Gallenwege die Infektion derselben und besonders der Gallenblase begünstigen und dadurch für den Träger gefährlich werden. Der Stein wirkt also nicht unmittelbar an sich auf die Gallenblasenwand und ist insofern harmlos; er wirkt aber mittelbar durch Begünstigung der Infektion und ist insofern gefährlich. Ob es außer den reinen Cholesterinsteinen noch andere Steinbildungen gibt, welche auf dem Boden einer Stoffwechselstörung entstehen, ist schwer zu sagen; wahrscheinlich gehören hierher noch die sogenannten reinen Pigmentsteine. Diese reinen Pigmentsteine treten stets in der Mehrzahl auf und sind gewöhnlich in der Gallenblase, selten im Hepaticus oder in den kleinen Gallengängen gefunden worden. Dieselben sind in der Regel maulbeerförmig konturiert, selten kugelig-oval oder fazettiert. Sie sind reiskorn- bis höchstens erbsengroß, von harter, spröder Konsistenz, so daß sie mit dem Mikrotommesser schwer zu schneiden sind. Beim Trocknen zerfallen sie manchmal zu grobem, schwarzem Sand. Die Schnittflächen sind meist sehr schwarz, glänzen metallisch und zerbrechen wie die Steinkohle in Kristallform. Ihre Oberfläche ist manchmal sehr bunt gefärbt, was durch eine ganz dünne Cholesterinpigmentkalkschicht bedingt ist, welche als Niederschlagsbildung in den Tälern zwischen den Höckern nachweisbar ist.

Mikroskopisch ist der Stein nach Boysen von kleinen Einzelkonkrementen aufgebaut, die ihm das höckerige Aussehen geben. Die harte, zerbrechliche Konsistenz des Steines macht es unmöglich, von demselben genügend dünne Schnitte herzustellen. Soweit man nachweisen kann, handelt es sich um einen mehr oder weniger homogen gebauten Stein, ohne besondere Schichtenbildungen, ohne Unterscheidung von Kern und Rinde. Er gleicht darin ganz dem Cholesterinstein.

Die Entstehung der reinen Pigmentsteine ist noch unklar. Die

Angaben von Naunyn, Boysen und Rovsing, daß diese Steine in den feineren intrahepatischen Gallenwegen gebildet werden, fand keine allgemeine Zustimmung. Ich selbst möchte glauben, daß es sich um eine dyskrasische Steinbildung handelt, ohne daß ich aber anzugeben vermag, worauf diese Dyskrasie beruht. Herr Dr. Torinoumi fand unter meiner Leitung unter 48 Sektionsfällen 4mal diese reinen Pigmentsteine, unter 89 Operationsfällen 2mal. Chemisch bestehen diese Steine fast nur aus Bilirubinkalk; Cholesterin ist nur in Spuren vorhanden.

Ob außer dem reinen Cholesterinstein und dem reinen Bilirubinkalkstein noch weitere metabolische Steinbildungen, wie ich sie nennen möchte, vorkommen, entzieht sich bis heute unserer Kenntnis. Vielleicht gehört der geschichtete reine Cholesterinstein noch hierher. Da diese Steinart jedoch selten und in ihrer Genese noch ganz ungeklärt ist, lasse ich sie ganz beiseite.

Es ist selbstverständlich, daß alles das, was über die Bedeutung des radiären Cholesterinsteins als Verschlußstein und Ursache einer sekundären Infektion gesagt worden ist, auch für den reinen Pigmentkalkstein gelten muß. Auch er kann durch sekundäre Umschichtung mit Cholesterinpigmentkalkmassen zu einem sogenannten Kombinationsstein werden, so daß wir zwei Arten desselben zu unterscheiden hätten. Die eine Art, wo ein radiärer Cholesterinstein, und die andere Art, wo ein Pigmentkalkstein den Kern bildet. Es sei schon hier hervorgehoben, daß eine Umkehrung der Verhältnisse, etwa eine Kernbildung aus geschichteten Cholesterinpigmentkalkmassen und eine Schalenbildung aus radiärem Cholesterin oder reinem Pigmentkalk noch niemals beobachtet worden ist; also muß in dieser Entwicklung etwas Gesetzmäßiges liegen, d. h. der reine Cholesterinstein bzw. Bilirubinkalkstein muß den geschichteten Niederschlagsbildungen vorausgehen.

Wie schon oben erwähnt, findet man in der Regel neben dem Kombinationsstein noch eine mehr oder weniger große Zahl von geschichteten Cholesterinpigmentkalksteinen. Das sind diejenigen Steinbildungen, welche wir nun — im Gegensatz zu den metabolischen — als die infektiösen Steinbildungen bezeichnen. Da selbstverständlich eine Infektion der Gallenwege und der Gallenblase und somit eine Cholecystitis auch ohne einen Verschlußstein (radiären Cholesterinstein) zustande kommen kann, so müssen auch infektiöse Steinbildungen ohne solche vorausgegangene metabolische Steinbildungen eintreten können. Dann fehlt natürlich der Kombinationsstein, dann ist die Gallenblase nur mit infektiös gebildeten Steinen gefüllt.

Wir hätten uns nun genauer mit der Frage zu beschäftigen, wie diese infektiösen Steinbildungen entstehen. Nach allem, was wir

wissen, hängen sie auf das innigste mit einer Entzündung der Gallenblase zusammen. Form, Größe, Zahl und Aussehen dieser Steine wechselt außerordentlich. Man kann dabei aber zwei große Gruppen unterscheiden. Einmal die gewöhnlich in größerer Zahl auftretenden facettierten Cholesterinpigmentkalksteine und zweitens die nur in der Einzahl oder in ganz wenigen Exemplaren vorhandenen walzenförmigen Cholesterinpigmentkalksteine. Betrachten wir zunächst die ersteren. Je größer ihre Zahl, desto kleiner pflegen sie zu sein. Auch die Form scheint in gewisser Weise von der Zahl mitbestimmt zu werden. Die typische Tetraederform pflegt bei einer mittleren Zahl von Steinen am besten ausgeprägt zu sein. Die Steine sind in der Regel mehr oder weniger beweglich in der Gallenflüssigkeit suspendiert. Die Oberflächenfarbe wechselt; ebenso die Farbe der Schichten, welche auf dem Durchschnitt eines solchen Steines zu sehen sind. Auf diesem Durchschnitt sieht man ohne weiteres einen charakteristischen Aufbau. In der Mitte einen Kern, der aus deutlichen ziemlich groben Rosetten aufgebaut ist, und darum eine von zahlreichen feineren und gröberen lamellösen Systemen gebildete Rinde. Im Gegensatz zu dem früher besprochenen Kombinationsstein besteht aber hier keine scharfe Grenze zwischen Kern und Rinde, sondern ein fließender Übergang, d. h. Kern und Rinde bestehen aus gleichem Material. Äußerst charakteristisch für den Kern ist ein mehr oder weniger breiter sternförmig sich verästelnder Spalt, dessen Ausläufer gelegentlich bis in die Rinde hineinreichen. Die zentralen Massen sind auffallend weich; je mehr wir uns der Rinde nähern, um so härter wird der Stein.

In der Regel pflegen alle Steine, die sich in einer Blase finden, mögen sie auch in der Größe stärker variieren, auf dem Durchschnitt ganz den gleichen Aufbau, den gleichgearteten Kern, die gleichgeschichtete Rinde zu besitzen. Der Kern ist gewöhnlich dunkler, gelb oder bräunlich bis braunschwarz gefärbt, die Rinde heller mit zierlicher Schichtung gelb, braun, weiß usw. Die aufeinanderfolgende Färbung ist in allen Steinen ein und derselben Blase gleich. Sehr selten kommt es vor, daß außer dieser durch ihre Gleichartigkeit gekennzeichneten Steingeneration noch eine zweite vorkommt, die dann aber unter sich gleichartig gebaut ist; noch viel seltener eine dritte. Wir dürfen daraus den wichtigen Schluß ziehen, daß in der Regel alle Steine einer Gallenblase auf einmal entstanden sind und daß diese bei etwaigen neuen entzündlichen Schüben gleichmäßig weiterwachsen, daß aber nur sehr selten neue Steine entstehen.

Wie bilden sich nun diese Steine und warum entstehen keine neuen Steine? Diese beiden Fragen hängen innig miteinander zusammen. Will man sie beantworten, so muß man den mikroskopischen Aufbau der Steine studieren. Ich berichte hier über die neueren

Untersuchungen Dr. Torinoumis aus dem Freiburger Pathologischen Institut. Es zeigt sich, daß diese geschichteten Cholesterinpigmentkalksteine ganz anders aufgebaut sind, als die reinen Cholesterin- oder reinen Pigmentkalksteine (s. Fig. 17). Während diese aus einem reinen Material bestehen, bestehen diese aus einem gemischten Material von Cholesterin und Pigmentkalk. Dabei pflegt das Zentrum besonders reich an Pigmentkalk, die Rinde reicher an Cholesterin zu sein. Die zentralen Rosetten, wie auch die Schichten der Rinde zeigen sich im mikroskopischen Schnitt aus lauter schmalen und relativ kurzen kristallinischen Cholesterinbälkchen zusammengesetzt. Nirgends findet man die groben Balken des reinen Cholesterinsteins. Auch besteht kein wirres

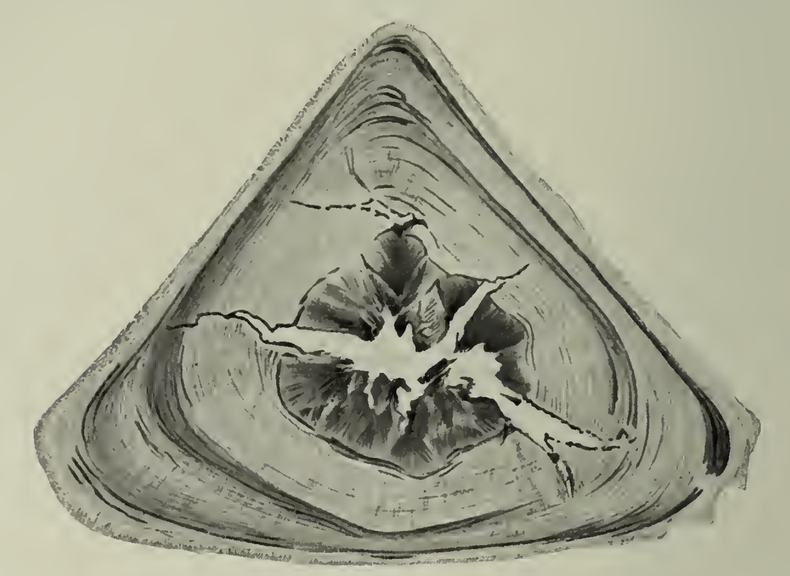


Fig. 17. Cholesterin-Pigment-Kalkstein mit Zentrum aus Rosetten und geschichteter Schale.

Durcheinander, sondern eine vom Zentrum bis zur Peripherie deutlich ausgeprägte radiäre und konzentrische Anordnung. Man hat den Eindruck, als wenn im Zentrum die kristallinischen Massen mehr locker in einer weicheren Masse eingebettet liegen, mehr nach der Peripherie zu dieselben um so dichter aneinandergeschlossen sind. Innerhalb der Rosetten des Zentrums tritt die Beimengung von Cholesterinkalk sehr deutlich, in der Rinde immer nur schichtweise hervor.

Entfernt man die kristallinischen Massen durch Chloroformäther, so bleibt ein deutliches Eiweißgerüst zurück, welches die gleiche radiäre und konzentrische Schicht aufweist, wie der Stein. Dieses Eiweißgerüst fehlt so gut wie ganz an den reinen radiären Cholesterinsteinen. Daraus läßt sich der für die Entstehung der Chol-

esterinpigmentkalksteine wichtigste Schluß ziehen: die Cholesterinpigmentkalksteine entstehen nur in einem eiweißreichen Medium, die grobbalkigen reinen Cholesterinsteine in einem eiweißarmen Medium. Die Verschiedenheit in der Kristallisationsform des Cholesterins, hier feinbalkig, dort grobbalkig, die verschiedene Anordnung der kristallisierten Massen, hier radiär-konzentrisch, dort wirr durcheinander geworfen, muß auf der verschiedenen Beschaffenheit des kolloidalen Mediums beruhen, innerhalb dessen die Auskristallisierung des Cholesterins vor sich geht.

Welches ist nun die Veränderung, welche bei der Entzündung den Inhalt der Gallenblase trifft. Bei jeder Entzündung der Gallenblase wird ein kalk- und eiweißreiches Exsudat in die Gallenblase abgeschieden und damit die ursprüngliche Galle mit diesem Eiweißgemisch durchsetzt oder auch ganz verdrängt. Es scheint ganz ausgeschlossen, daß in einer mehr oder weniger eiterhaltigen Gallenblase Gallensteine entstehen, welche den Charakter der Cholesterinpigmentkalksteine aufweisen. Hierzu bedarf es unbedingt der Beimengung von Galle. Es ist sehr wahrscheinlich, daß diese Beimischung erst stattfindet, wenn der entzündliche Prozeß zurückgeht und durch resorptive Eindickung des Blaseninhalts der Zutritt der Galle wieder möglich wird. Gleichgültig, wie nun die Vermischung der Galle mit der kalk- und eiweißreichen Exsudatmasse vor sich gehen mag; jedenfalls sind durch die Veränderungen der kolloidalen Löslichkeitsverhältnisse, durch die stärkere Beimischung von Kalk, durch die Anwesenheit zahlreicher Kristallisationszentren in Gestalt von Leukozyten, zerfallenen Epithelmassen usw. die Vorbedingungen für eine Auskristallisierung der Galle gegeben. Man muß bei der Entwicklung eines jeden Cholesterinpigmentkalksteines drei Perioden unterscheiden.

1. Die Auskristallisierungsperiode, d. h. die eigenartige Rosettenbildung;
2. die Agglutinationsperiode, d. h. die Zusammenlagerung der Rosetten zu dem sogenannten Kern;
3. die Appositionsperiode, d. h. die Bildung der Rinde.

Alle drei Perioden sind wesentlich beeinflußt von dem Kolloid- und Konzentrationszustand der Galle. Es ist anzunehmen, daß je zähflüssiger das Gallengemisch in der entzündeten Gallenblase ist und je reichlicher es Kristallisationszentren enthält, um so größer auch die Zahl der sich bildenden Rosetten sein wird. Die erste Bildung dieser Rosetten ist leider noch von niemandem beobachtet worden. Es ist aber sehr wohl anzunehmen, daß es sich hier zunächst um eine Art Entmischung und Bildung einer halbflüssigen Masse handelt, welche durch Entquellungs- und Verdichtungsprozesse die eigenartige Umkristallisierung in radiärer Ausstrahlung erfährt. Aber ehe, oder während diese einsetzt, beginnt schon der Agglutinations-

prozeß. Es wird ganz von dem zeitlichen Ablauf der Rosettenbildung einerseits, des Agglutinationsvorgangs andererseits abhängen, ob der Kern aus vielen und kleinen Rosetten oder aus wenigen großen Rosetten gebildet wird. Davon hängt aber auch wieder die Zahl der endgültigen Steinkerne ab. Zahl, Größe und Gestalt der Steinkerne bestimmt dann aber wiederum das weitere Wachstum innerhalb der Galle selbst. Man muß dabei berücksichtigen, daß die Appositionsperiode, wie wir die Rindenbildung nennen wollen, gewöhnlich in einem bereits veränderten Milieu erfolgt. Die erste sehr eiweißreiche Gallemischung ist durch die Kristallisations- und Agglutinationsprozesse mehr oder weniger entlastet, sozusagen gereinigt worden. Die neuzuströmende Galle bekommt immer mehr und mehr die Zusammensetzung der normalen Galle. Die Auskristallisierungen erfolgen jetzt langsamer und den veränderten Oberflächen entsprechend in immer dichterer Form; so entsteht eine Rinde von zunehmender Härte, die aber nicht auf stärkerem Kalkgehalt beruht, wie ich das früher annahm. Der Umstand, daß gerade die Niederschläge in der Kristallisations- und Agglutinationsperiode kalkreicher zu sein pflegen als die Niederschläge der Appositionsperiode, sprechen durchaus dafür, daß dieser stärkere Kalkgehalt des Zentrums oder des zentralen Gebietes durch etwas Besonderes, nämlich durch die Beimischung von Exsudat bedingt sein muß.

Wenn man so den geschichteten Cholesterinpigmentkalkstein als ein gesetzmäßiges Produkt von Kristallisations-, Agglutinations- und Appositionsprozessen in einem bestimmten kolloidalen Milieu ansieht, einem Milieu, welches erst durch die entzündlichen Prozesse geschaffen worden ist, so werden uns die Unterschiede zwischen Kern- und Rindenbildung durchaus verständlich. Der stärkere Eiweißgehalt des Zentrums, der halbweiche Charakter der Rosetten macht uns die weichere Konsistenz desselben begreiflich. Auch verstehen wir die stärkere Absorption von Bilirubinkalk bei diesen ersten Niederschlags- und Kristallisationsvorgängen. Und noch ein anderer Befund wird uns verständlich; das kolloidale System des Gallensteinkernes wird genau so, wie alle anderen kolloidalen Systeme, seinen Alterungsprozeß, d. h. seinen Entquellungsprozeß durchmachen müssen. Da nun die Rinde härter ist als das Zentrum, so kann, wie in einem austrocknenden Baumstamm, die Zusammenziehung nicht von der Peripherie gegen das Zentrum erfolgen, sondern sie muß umgekehrt vom Zentrum nach der Peripherie hin stattfinden. So entstehen die schon von Meckel von Hemsbach und von Naunyn beobachteten und sorgfältig beschriebenen Spaltbildungen innerhalb der Steine, die ich zunächst für Austrocknungsphänomene an der Luft gehalten hatte, die aber, wie Naunyn mit Recht betont, intravitale Vorgänge sind. Es ist leicht verständlich, daß das Quellungswasser,

welches aus den kolloidalen Substanzen des Kernes austritt und sich in den Spalträumen sammelt, allerlei gelöste Substanzen enthalten kann. Darunter auch Cholesterin. Dieses kann von neuem ausfallen, dann aber niemals in der Form der kristallinischen Balken, wie sie für die ursprüngliche Steinbildung charakteristisch ist, sondern in Form ganz feiner Nadeln.

Was die Form der Steine anbetrifft, so ist es nach dem oben Gesagten selbstverständlich, daß die Facetten niemals durch Druck entstanden sein können. Das zeigt ein Blick auf irgendeinen Schliff solcher Steine. Man kann dann deutlich sehen, daß die Lamellen, von seltenen Ausnahmen abgesehen, nirgends durchbrochen sind, wie das bei einem Abgeschliffenwerden notwendig der Fall sein müßte. Wohl aber sieht man an den sogenannten Kanten der Würfel eine stärkere Entwicklung der Schichten, ein Beweis für ein stärkeres Wachstum an den gipfelnden Teilen. Bei Zusammenlagerung der Steine in einer Gallenblase ist das stärkere Wachstum der Kanten bei der besseren Umspülung mit Flüssigkeit gegenüber den Flächen selbstverständlich.

So werden uns alle Befunde an diesen Cholesterinpigmentkalksteinen begreiflich, wenn wir auch noch nicht jede einzelne Phase bis in das kleinste nach ihren physikalischen und chemischen Bildungsgesetzen erklären können.

Nun noch ein Wort zu der zweiten Art von infektiösen Steinbildungen, den tonnen- oder walzenförmigen. Selbst wenn sie zu zweien oder dreien vorkommen, sind sie dadurch von den facettierten Steinen deutlich unterschieden, daß sie zwei Arten von Flächen besitzen, eine facettierte Fläche dort, wo sie sich berühren, eine nicht facettierte, feinhöckerige Fläche dort, wo sie der Schleimhaut anliegen. Denn das ist der wesentliche Unterschied gegenüber den facettierten Steinbildungen, daß letztere freibeweglich, die ersteren dagegen mehr oder weniger unbeweglich in der Gallenblase liegen. Stellt man von solchen tonnenförmigen Steinen mikroskopische Schnitte her, so sieht man sofort den charakteristischen Unterschied zwischen ihnen und den facettierten Steinen. Bei den facettierten Steinen besteht der Kern aus wenigen großen, Halb- oder Viertelrosetten; bei den tonnenförmigen Steinen aus einem Konglomerat zahlreicher kleiner Rosetten. Während bei den facettierten Steinen um den Kern eine gleichmäßige Schichtung erfolgt, findet sich diese bei den tonnenförmigen Steinen nur an den beiden Polen klar ausgeprägt. Sie fehlt oder ist unscharf ausgeprägt an den Stellen, wo der Stein der Schleimhaut anliegt. Daraus geht schon hervor, daß nicht wie sonst, nur die Galle, sondern auch die entzündlich veränderte Schleimhaut die Quelle für das gallensteinbildende Material sein muß; aber nicht etwa die intakte Schleimhaut, sondern gerade die geschwürig ver-

änderte, an welcher sich die chronische Eiterbildung sehr deutlich verfolgen läßt. Aus diesen Eitermassen stammt das Eiweiß, stammt zum Teil der Kalk und auch das Cholesterin, welches mit dem Cholesterin der Galle das Material für die Rindenbildung liefert. Gemäß den oben entwickelten Gesetzen kommt hier der Kristallisations- und Agglutinationsprozeß nicht zur Ruhe, weil immer neues Material geliefert wird. Und so wächst der Steinkern in unregelmäßiger Weise fort, ohne eine richtige oder wenn doch, nur eine angedeutete Schale zu erhalten. Die andersartige Zusammensetzung des Kernes läßt auch keine rechte Hohlraumbildung im Zentrum zustandekommen; kurzum, wir sehen unter diesen besonderen Bedingungen auch eine ganz andere Steinart sich entwickeln. Der Hauptunterschied zwischen den facettierten und den ovalen tonnenförmigen Steinen besteht also darin, daß wir bei letzteren stets die Rosettenbildung nicht nur im Kern, sondern auch in der Rinde, und zwar in der der Schleimhaut zugekehrten Seite (nicht nach beiden Polen) nachweisen können, was bei dem ersteren nicht der Fall ist. Daraus können wir vermuten, daß die Seitenflächen der ovalen Steine sich lange Zeit unter solchen Bedingungen der Steinbildung befinden, die bei den facettierten Steinen nur bei der Bildung der Kerne vorhanden sind (Stadium der Auskristallisation und Agglutination). D. h. an dieser Stelle muß die Berührung der Steine mit dem abgesonderten Schleim die ganze Zeit hindurch vorkommen, während welcher die ovalen Steine stets wachsen können (Torinoumi).

Nun müssen wir noch die zweite Frage, warum sich in der Regel keine neuen Steine bilden, beantworten. Wir müssen annehmen, daß die Gegenwart von fertigen Steinen bei späteren entzündlichen Schüben in so starkem Maße wirkt, daß wohl ein Aufbau neuer Rindenschichten, aber keine neuen selbständigen Kristallisations- und Agglutinationsvorgänge eintreten. Jedenfalls wird das nur ausnahmsweise der Fall sein, und dann entsteht eine zweite oder gar eine dritte Generation von Steinen.

Damit hätten wir die beiden Hauptgruppen von Gallensteinbildungen, die metabolischen und die infektiösen, in ihren Hauptformen geschildert. Es bleibt uns noch übrig, kurz darauf hinzuweisen, daß es noch eine dritte Steinbildung gibt, die weder durch Stoffwechselstörung, auch nicht allein durch entzündliche Prozesse bedingt ist, sondern im wesentlichen durch Stase[1]). Diese stati-

1) Es ist zwar bekannt, daß in den Fällen von erdigen Pigmentsteinen nicht nur erhebliche Stauungen, sondern auch immer stärkere entzündliche Erscheinungen der ganzen Gallenwege einhergehen. Ich weiß noch nicht, welche Faktoren die führende Rolle spielen, die Entzündung oder die Stauung. Ob man berechtigt ist, diese Steinbildung als „statische" Steinbildung zu bezeichnen, bedarf noch weiterer Überlegung (Torinoumi). Es soll damit nur zum Aus-

schen Steinbildungen unterscheiden sich vor allem schon durch ihren Sitz von den beiden anderen. Während diese, von ganz seltenen Ausnahmen abgesehen, nur in der Gallenblase entstehen, entwickeln sich die statischen Steinbildungen gerade umgekehrt nur in den Gallenwegen und in der Gallenblase nur dann, wenn diese durch besonders ungünstige Umstände ihres Schutzventils in Gestalt des eng gewundenen Ductus cysticus verlustig gegangen ist. Die statischen Steine bilden die zweite Art von Bilirubinkalksteinen, die man auch als die erdigen zu bezeichnen pflegt. Es sind mehr oder weniger weiche, bröcklige, gleichmäßig gefärbte, deutlich geschichtete, rotbraune bis schwarzbraune Gebilde; bald eiförmig, bald rundlich, bald wurstförmig oder auch eckig gestaltet. Sie entwickeln sich immer dann, wenn die Gallengangsgalle gestaut ist. Am allerhäufigsten finden sich diese Steine als Umhüllungen von Fremdkörpern, und unter diesen Fremdkörpern stehen wieder an erster Stelle die aus der Gallenblase eingewanderten Gallenblasensteine. So entsteht eine neue Art von Kombinationsstein. Während wir bisher nur solche aufzählten, welche aus einem Kern von reinem Cholesterin oder reinem Pigmentkalk und einer Schale von Cholesterinpigmentkalk bestanden, lernen wir jetzt eine dritte Art kennen, wo die verschiedenen Arten von Gallenblasensteinen eine neue Schale, und zwar diesmal aus weichem, erdigem, cholesterinreichem Bilirubinkalk erhalten. Je nach der Art des einwandernden Gallenblasensteins kann dann der neue Kombinationsstein sehr wechselnd aufgebaut sein. Während die Schale immer aus erdigem Bilirubinkalk besteht, kann der Kern ein einfacher Cholesterinpigmentkalkstein oder ein reiner Cholesterinstein oder ein Kombinationsstein sein, so daß sich im letzteren Falle eine neue Kombination, ein Kombinationsstein II. Ordnung, ergibt.

Damit kann ich die Aufzählung der verschiedenen Steine abschließen. Sie sehen, daß bei der menschlichen Gallensteinbildung drei verschiedene Faktoren, die Stoffwechselstörungen, die Infektion und die Gallenstauung eine Rolle spielen, und daß je nach dem Vorherrschen einer dieser Bedingungen in den verschiedenen Abschnitten des extrahepatischen Systems der Gallenwege auch ganz verschiedene Steine gebildet werden. Man darf daher nicht von einer Ursache der Gallensteinbildung sprechen; jedenfalls nicht beim Menschen. Ich halte es daher nicht für richtig, auf Grund von Experimenten einer bestimmten Art Schlüsse auf die in so bunter Mannigfaltigkeit auftretende menschliche Gallensteinbildung zu ziehen.

Wenn also Dewey mit Cholesterinesterfütterung bei Tieren

---

druck gebracht werden, daß eine allgemeine Gallenstauung Vorbedingung für diese Art von Gallensteinbildungen ist.

wirklich Gallensteine erzeugt hat, wenn andererseits Gilbert und Fournier, Mignot, Ehret und Stolz Gallensteinbildung durch Infektion der Gallenblase bei Hunden erzielten, wenn endlich Rous, MacMaster und Drury Gallensteinbildungen bei künstlicher Ableitung der Galle innerhalb der ableitenden Glas- und Kautschukröhren erhielten, so beweist das alles nur, daß Gallensteinbildungen unter den verschiedensten Bedingungen auftreten können. Will man aber experimentell gerade die Bedingungen finden, unter welchen menschliche Gallensteine entstehen, so muß man beim Tier Steine erzeugen, welche mit den menschlichen Gallensteinen übereinstimmen. Leider liegen über die bisherigen Versuche experimenteller Gallensteinbildung beim Tier sehr wenig zuverlässige strukturelle Untersuchungen vor. Die einzigen, welche bisher solche Untersuchungen vorgenommen haben, sind Rous und seine Mitarbeiter. Sie fanden bei den Hunden, bei welchen sie für längere Zeit eine Intubation der Gallenwege ausführten, eine reichliche Niederschlagsbildung von Bilirubinkalk und Kalciumkarbonat neben organischen Flöckchenbildungen an der Wand der Glas- und Gummikanülen. Da sie ähnliche, zum Teil deutlich konzentrisch geschichtete Körperchen auch in der Galle von Menschen fanden, welche an Cholelithiasis litten, so glaubten sie hier die letzten und wirklichen Ursachen der Gallensteinbildung beim Menschen gefunden zu haben. Sie glauben, daß überall da, wo eine länger dauernde Niederschlagsbildung organischer Substanzen möglich ist, auch eine Ausfällung von Bilirubinkalk oder Kalziumkarbonat zustande kommen kann. Sie sind daher der Meinung, daß die Infektion der Gallenwege nicht so sehr durch die Lieferung eines eiweißreichen und kalkreichen Exsudats die Gallensteinbildung vorbereitet, als vielmehr durch eine Art Lähmung der Wand, welche sich in entzündlichem Zustande nicht mehr kontrahieren und die Niederschlagsbildungen nicht mehr entfernen kann. So hoch ich die Arbeiten von Rous und seinen Mitarbeitern über die Funktion der Gallenblase und die Gallenbildung überhaupt schätze und anerkenne, so wenig kann ich mich mit der hier vorgebrachten Meinung befreunden. Auch ich habe durch Dr. Torinoumi den Inhalt menschlicher Gallenblasen und Gallenwege in vielen Fällen mikroskopisch untersuchen lassen. Es wurden in 84 Fällen Gallenblasen und Gallenwege, in 15 Fällen nur die Gallenblase untersucht. Das Ergebnis edr Untersuchungen war, daß in 56 Fällen in der Gallenblase Niederschläge gefunden wurden, dagegen nur in 29 Fällen in den Gallenwegen. Wir haben es dabei mit fünf oder sechs verschiedenen Arten von Sedimenten zu tun.

1. Körnig-kristallinische, meist lebhaft gallig gefärbte Niederschläge, die neben dem Gallenfarbstoff vielleicht auch Cholesterin enthalten.

2. Gleichmäßig gallig gefärbte, wachsartige, tropfige bis kuchenförmige Niederschläge.
3. Blasse ungefärbte, einförmige bis wolkige, eiweißartige Niederschläge, mit denen die Bildung hyalinartiger doppelbrechender Tropfen mit Übergängen zu Cholesterinnadeln oder -tafeln verbunden sein kann.
4. Fertige Cholesterinkristalle.
5. Myelinfiguren.
6. Eigenartige sphärolitische und andersgeformte Kalkniederschläge, die äußerst selten waren und mit denen von Rous beschriebenen wahrscheinlich identisch sind.

Ebensowenig wie Rous konnten wir nun irgendwelche Beziehungen dieser Niederschlagsbildungen zu echten Steinbildungen feststellen. Ich kann daher in allen diesen Dingen, auch in denen von Rous bei den Hunden beobachteten Eiweiß- und Kalkniederschlägen nur Sedimentierungen, aber keine echten Steinbildungen erkennen. Das ist aber ein sehr großer Unterschied. Der wichtigste Einwand gegen Rous ist aber der, daß bei menschlichen Gallensteinen solche Kalkkonkremente, wie er sie bei Hunden beschrieben hat, niemals oder jedenfalls nur in ganz seltenen Fällen im Zentrum der Steine gefunden werden. Der völlig verschiedene Aufbau der verschiedenen Arten menschlicher Gallensteine spricht unbedingt für eine verschiedene Genese, und zwar für eine ganz andere, als sie Rous mit seinen Sedimentierungsversuchen geben zu können glaubt[1]).

Ein letztes Wort noch zur Therapie. Ich muß hier die chirurgische ganz außer acht lassen.

Sie scheint mir, wenn die Indikation gegeben ist, und das wird in der Regel nur bei infektiös komplizierten der Fall sein, einzig und allein in der Ektomie bestehen zu können. Will man aber nicht chirurgisch, sondern mit internen Mitteln vorgehen, so sind uns drei Aufgaben gegeben:

1. die Verhütung der Gallensteinbildung, sowohl der metabolischen wie der infektiösen; leider haben wir auf beide wenig Einfluß. Indes wissen wir heute, daß absichtliche Störungen des Cholesterinstoffwechsels, wie z. B. die vermehrte Ausfuhr des Cholesterins durch die Brustdrüse bei einer nichtstillenden Frau, vielleicht auch akute Entfettungskuren zur Cholesterinsteinbildung führen können, daß andererseits Störungen der Magendarmtätigkeit, psychische Affekte usw. zur reflektori-

1) Eine dieser Bedingungen wird zweifellos die H-Ionen-Konzentration der Galle sein, auf welche Rous in seinen letzten Publikationen hinweist.

schen Störung der Sphinktertätigkeit und somit zur Infektion Veranlassung geben können.

2. Soweit wir die Steinbildung nicht verhüten können, müssen wir durch passende Diät und Brunnen für möglichste glatte Durchspülung der Gallenwege bei steinhaltiger Gallenblase Sorge tragen, damit nicht durch erneute Sphinkterkrämpfe neue Infektionen zustande kommen.
3. Da wir aber die Gallensteinbildung nicht verhüten, auch nicht immer ihre Folgen verhindern können, so werden wir uns fragen, ob nicht eine Auflösung der Steine möglich ist. Leider sind die Bedingungen dafür äußerst ungünstig. Wie die Versuche von Fräulein Dr. Rosin gezeigt haben, läßt sich wohl in Desoxychalatlösungen eine Verminderung des Steingewichts erzielen. Aber diese allmähliche Auflösung des Steins ist mit einer großen Gefahr verbunden. Die eingehend geschilderten Spaltraumbildungen im Zentrum der Cholesterinpigmentkalksteine, die — wie gesagt — auf Entquellungsprozessen beruhen, werden bei allmählicher Lockerung der Rinde schließlich zu einer Selbstzersprengung führen. So wird das Resultat einer etwaigen internen Behandlung mit derartigen Auflösungsmitteln nicht der Schwund der Steine, sondern nur eine Schaffung von neuen Steinkernen sein. Ob eine leichtere Entfernung der kleinen Trümmer möglich ist, ist schwer zu sagen. Um so gefährlicher aber ist die Lage bei einer neuen Infektion; denn dann werden alle diese Steintrümmer, wie es die Erfahrung zeigt, zu neuen Steinen heranwachsen. So müssen wir gerade auf Grund unserer besseren Kenntnisse von dem morphologischen Aufbau der Gallensteine vor einer solchen Auflösungstherapie warnen. Die Hauptaufgabe des inneren Arztes wird bleiben, den Gallengangsapparat soweit wie möglich zu schonen und ihn vor neuen Erschütterungen und Infektionen möglichst zu bewahren. Überall dort, wo das nicht gelingt, wird die Chirurgie das Feld behaupten.

Literatur.

Naunyn, Die Entstehung und der Aufbau der Gallensteine. Jena 1923.

Torinoumi, K., Woher stammt das Cholesterin der Gallensteine? Zieglers Beiträge, Bd. 72, 1924, H. 2.

Aschoff, L., Über die Entstehung der Gallenblasensteine. Klin. Woch., 1922, No. 27.

Kleinschmidt, K., Über Entstehung und Bau der Gallensteine. Zieglers Beiträge, Bd. 72, 1923, H. 1.

Okuneff, N., Morphologie der lipoiden Substanzen im Hungerzustande. Zieglers Beiträge, Bd. 71, 1923.

Torinoumi, K., Über den Bau und die formale Genese der Gallensteine. Mitteilungen aus den Grenzgebieten der Medizin und Chirurgie, Bd. 38/39, 1924.

Tsunoda, T., Experimentelle Cholelithiasis. Verh. d. Jap. Path. Ges., 1919, S. 1.
— Auflösung von Steinen. Verh. d. Jap. Path. Ges., 1920, S. 106.

Yamada, H., Ausscheidung des Cholesterins. Verh. d. Jap. Path. Ges., 1917, S. 17.

Rous, Mc Master u. Drury, Beobachtungen über einige Ursachen bei der Gallensteinbildung. Stud. from the Rockefeller Inst. for Med. Research, Vol. 49, 1924, p. 113 ; Vol. 49, 1924, p. 143 ; Vol. 50, p. 5.

XI.

Thrombose.

Wenn ich heute über die Thrombose vor Ihnen sprechen soll, so darf ich vorausschicken, daß es sich hier ausschließlich um das Problem der sogenannten spontanen Thrombose handelt. Denn diese ist es ja in erster Linie, welche nach chirurgischen und gynäkologischen Eingriffen, aber auch bei allen möglichen internen Krankheiten, die gefährlichen Komplikationen, und zwar besonders durch die tödliche Embolie der Lungenarterien, schafft. Ich werde mich daher heute auf diese sogenannte statische Thrombose der großen Venen beschränken, dagegen die Frage der traumatischen Thrombose (Unterbindungsthrombose), der sogenannten kapillären Thrombosen, welche ein ganz anderes klinisches Krankheitsbild bedingen und nur für bestimmte Gebiete der Medizin (Thrombosen bei Bluttransfusion, Vergiftungsthrombosen [Salvarsan, Sublimat], endogen-toxische Thrombosen bei Eklampsie) ein Interesse haben, beiseite lassen.

Je mehr wir versuchen, der gefährlichen Komplikation der Embolie zu begegnen, desto größer wird unsere Verpflichtung, die Ursache der Thrombose zu finden. Nun besteht überhaupt kein Zweifel, daß, um einen Begriff aus der Mathematik zu gebrauchen, die Thrombose die Funktion einer Anzahl von Variablen ist. Es ist nicht eine einzelne Ursache, sondern eine ganze Anzahl verschiedener Bedingungen, die beim Entstehen der Thrombose eng verknüpft sind. Unter diesen mögen hier erwähnt sein: Zuerst Veränderungen im Blutplasma (verminderte oder vermehrte innere Reibung); zweitens Veränderungen der Blutelemente (vermehrte oder verminderte Zahl der Blutplättchen); drittens Veränderungen in der Blutströmung (Verlangsamung und Wirbelbildung) und zuletzt Veränderungen der Gefäßwand selbst (Endothelschädigungen). Ein Blick auf den Mechanismus der Thrombose zeigt, daß bisweilen der eine, bisweilen der andere Faktor die Hauptrolle spielt.

Die Ansicht, daß vermehrte Gerinnbarkeit des Blutes ein Hauptpunkt beim Entstehen der Thrombose ist, wurde früher stark ver-

treten, besonders von klinischen Beobachtern. Das Bestehen einer erhöhten Gerinnbarkeit und die Möglichkeit, daß eine solche ein fördernder Faktor der Thrombose sein könnte, soll nicht geleugnet werden. Aber alle histologischen Untersuchungen seit den frühesten Arbeiten von Zahn, Eberth und Schimmelbusch, Welch u. A. sprechen für die Ansicht, daß beim Menschen das Auftreten von Fibringerinnung nicht das erste Stadium der Thrombose ist, sondern daß wichtige Veränderungen der morphologischen Blutbestandteile vorausgehen. Diese letzteren Veränderungen müssen erklärt werden, ehe der Mechanismus der Thrombose verstanden werden kann.

Ich möchte zunächst über die morphologische Struktur des Thrombus sprechen, um dann die Entstehung desselben darzulegen.

Morphologie der Thromben.

Seit wir aus der Arbeit von Zahn einerseits, aus der von Eberth und Schimmelbusch andererseits wissen, daß die Blutplättchen und Leukozyten in der Tat etwas mit dem Aufbau des Thrombus zu tun haben, drängt sich von selbst der Gedanke auf, daß die weiße Farbe in dem einen Teil des Thrombus auf eine Anhäufung dieser Elemente zu beziehen sei, die so als das erste Material erscheinen, das sich bei diesem Prozeß niederschlägt. Wir haben uns daran gewöhnt, von weißen, gemischten und roten Thromben zu sprechen; aber die Beziehung dieser Erscheinungen zueinander ist in der Literatur über diesen Gegenstand nicht voll und richtig gewürdigt worden, trotz der Früharbeit von Zahn u. A. Wir müssen uns mit Welch (dem wir neben den oben erwähnten Autoren die erschöpfendste experimentelle Arbeit über Thrombose verdanken) daran erinnern, daß in einem völlig fertigen Thrombus z. B. der Femoralvene die Verteilung der Farben eine gleichmäßige ist. Der herzwärts gerichtete Teil (Kopfteil) des Thrombus ist hauptsächlich von weißer Farbe und stellt den sogenannten weißen Thrombus dar. Auf diesen folgen nacheinander ein mittlerer Teil (Halsteil) von gemischter Farbe und ein tiefroter Endteil (Schwanzteil).

Der erste Teil (Kopfteil) kann von sehr geringer Größe und Ausdehnung sein, während der rote Endteil (Schwanzteil) oft die Hauptmasse des Thrombus bildet und viele Zentimeter messen kann. Thromben in anderen Teilen des Venensystems sind nach genau denselben Grundsätzen gebaut. Es ist verständlich, daß rote Thromben sich nur dort finden, wo ein weißer Thrombus das Gefäß mehr oder weniger vollständig verstopft hat, und daß sie nicht auftreten können, wo der weiße Thrombus nur teilweise das Lumen absperrt.

Sehr lange weiße Thromben können nur dann auftreten, wenn

der Blutstrom weiter durch das Gefäß fließt. Aus allen diesen Beobachtungen kann als Regel, die für die Mehrzahl aller autochthonen Thromben beim Menschen gilt, abgeleitet werden, daß der weiße Thrombus der bestimmende und hauptsächliche Faktor des ganzen Prozesses ist, und daß die roten Thromben sozusagen nur zufällig hinzugekommen sind. Sie können also da sein, brauchen es aber nicht. Bei autochthoner Thrombose würde das Entstehen eines reinen roten Thrombus eine Ausnahme darstellen. Ein solcher Fall ist sicher sehr selten, wenn er überhaupt vorkommt.

Unser Interesse verdichtet sich demnach auf die Frage, woraus dieser Kopfteil oder Anfangsteil des Thrombus mikroskopisch besteht. Sein Bau wird uns vielleicht das Verständnis für seine Entstehungsweise liefern.

Zu allererst müssen wir uns erinnern, daß die viel zitierten Zahnschen Kennzeichen an der äußeren Oberfläche der Thromben — feine Riffelung, netzähnliche und linienförmige Zeichnung — nur am Kopf- und Halsteile zu sehen sind, während sie im roten Teil schwächer werden und bald völlig verschwinden. Diese Zeichnungen beruhen auf feinen weißen Erhebungen oder Kämmen, die besonders gut hervortreten, wenn die Furchen zwischen ihnen rot sind wie bei dem gemischten Thrombus im Halsteil. Mit der Erklärung dieser Kennzeichen steht und fällt das ganze Problem der Thrombusbildung, soweit die Betrachtung der Mehrzahl aller Fälle von autochthoner Thrombose lehrt. Diese Behauptung erscheint auf den ersten Blick kühn, aber sie wird sofort verständlich, wenn man den mikroskopischen Aufbau in Betracht zieht. Ein Längsschnitt durch den Kopf- und Halsteil eines Thrombus zeigt, daß die sehr feinen Oberflächenerhebungen nur die Gipfel eines Gerüstes darstellen, das in feinen Ästen wie ein Korallenstock das Skelett des ganzen Thrombus bildet (Fig. 18). Wenn man einen Thrombus in einem ganz frühen Entwicklungsstadium prüft, so sieht man, daß die Balken dieses Gerüstes aus einer feinkörnigen Masse bestehen, welche sich einfach als Anhäufung von Blutplättchen darstellt. Alle Balken dieses Gerüstes sind ferner von einem Rande polynukleärer Leukozyten umgeben, womit sie sich sehr deutlich von den roten Blutmassen in den Zwischenräumen abheben.

Aber nicht nur die regelmäßige und endgültige Trennung der verschiedenen Blutelemente wirkt überraschend, sondern auch die weitere Tatsache, daß alle die Balken des Netzwerkes in einer sehr bestimmten Beziehung zueinander stehen. Die Balken folgen einander in ziemlich regelmäßigen Abständen und bilden gruppenartige Systeme, innerhalb welcher die Richtung der Balken nahezu dieselbe ist. Weiterhin sieht man jedoch Balken zweiter Ordnung in diesen Gruppen, die sich nach oben und unten von den Balken erster Ordnung des Gerüstes

erstrecken. Man muß zugeben, daß gelegentliche Unregelmäßigkeiten sich auch hier finden. Je mehr wir uns dem proximalen Abschnitt des Kopfteiles nähern, desto breiter werden die Balken des Gerüstes,



Fig. 18. Mikroskopischer Schnitt durch den Kopfteil eines Thrombus (nach Ferge).

die Lücken verschwinden, und zuletzt vereinigen sich die Balken zu einer einzigen Masse und bilden so die rein weiße äußere Oberfläche des Kopfteiles.

Der wichtigste Befund im Aufbau dieses ganzen Systems ist

jedoch, daß Fibrin praktisch nicht zu finden ist. Wenn es sich jedoch vorfindet, so beherrscht die strengste Regelmäßigkeit seine Lagerung. Die Fibrinfäden schießen zuerst an den Rändern des Gerüstes der Blutplättchen auf, gerade da, wo das rote Blut mit dem Gerüst in Berührung tritt. Dann dringen sie mehr und mehr in das Blut selbst ein.

Der eben beschriebene Aufbau ist das einzige sichere Zeichen für den intravitalen Ursprung eines Blutpfropfes.

Mit der Erklärung dieses Aufbaues sind wir gleichzeitig in der Lage, den Weg, auf dem ein Thrombus sich aufbaut, zu verstehen. Die Erklärung schließt die Lösung eines verwickelten physikalischen Problems in sich, das ich hier nur allgemein andeuten kann, da ich trotz vieler Besprechungen mit meinen Kollegen von der Physik nicht in der Lage war, den Kern der Sache herauszuschälen. Die Hauptfrage lautet: Entsteht der Thrombus im fließenden oder im stehenden Blut? Solange die Ansicht aufrecht erhalten wurde, daß weiße Thromben sich aus Leukozyten aufbauen, wie Zahn glaubte, mußte man annehmen, daß thrombotische Massen nur aus fließendem Blut niedergeschlagen werden könnten. Zahn selbst legte darauf großen Wert. Als es aber sicher wurde, daß ein Thrombus zuerst ausschließlich aus Blutplättchen entsteht, erhoben sich von neuem Zweifel, da Ursprung und Bedeutung dieser Plättchen in Dunkel gehüllt waren. Während einige Beobachter die Unabhängigkeit dieser Formbestandteile betonten, betrachteten viele sie mehr als bloße Zerfallsprodukte von weißen und besonders von roten Blutkörperchen. Wenn die letztere Theorie richtig wäre, könnte man einen Thrombus sehr wohl aus einer kleinen Menge toter und zerfallener roter Blutzellen entstanden denken, die zugrunde gegangen war, weil der Blutstrom zum Stillstand gekommen war. Aber die Theorie könnte nicht erklären, warum die einzelnen toten und zerfallenen Teilchen sich weiter trotz Stillstands des Blutstroms zu einem so eigenartigen Gerüst zusammenlegen und sich so scharf von den erhaltenen roten Blutkörperchen trennen.

Wenn man es für eine Tatsache ansieht, daß die Blutplättchen nicht von Leukozyten oder Erythrozyten abstammen, sondern daß sie unabhängige Elemente sind, die von sich aus im Blutstrom existieren (wie in der Tat die ausgezeichneten Untersuchungen von Deetjen schon vermuten ließen), wird es uns ganz klar, daß solche Anhäufung von Blutplättchen, wie sie im Thrombus auftreten, nur niedergeschlagen werden können, wenn das Blut in Bewegung ist.

Die wichtige Frage nach dem Ursprung der Blutplättchen kann meiner Meinung nach jetzt als entschieden gelten. Sie nehmen ihren Ursprung weder von roten noch weißen Körperchen, sondern sind, solange sie im Blute kreisen, unabhängige Gebilde. I. H. Wright aus Boston war der erste, der ihren Ursprung aus Riesenzellen des

Knochenmarkes und der Milz nachwies. Diese Tatsache ist jetzt durch zahlreiche Untersuchungen der verschiedensten Hämatologen aller Länder stets von neuem bestätigt worden, so daß der wieder auftretende Zweifel, ob nicht noch andere Elemente als Bildner der Blutplättchen in Frage kommen, unberechtigt erscheint. (Siehe auch T. Kodama, Jap. Path. Ges., 1918, S. 89.)

Wir müssen daraus den Schluß ziehen, daß der Thrombus, der sich aus den Blutplättchen aufbaut, nur im fließenden Blutstrom entstehen kann, und die weitere Frage ist nur: Warum lagern sich die Blutplättchen zu diesem sonderbaren Gerüstwerk zusammen? Auf diese wichtige Frage kann ich keine endgültige Antwort geben. Nur einige wichtige Punkte sollen hervorgehoben werden. Ferge[1]), der im Pathologischen Institut in Freiburg arbeitete, konnte durch Serienschnitte von menschlichen Thromben mit nachfolgender Rekonstruktion mit Sicherheit festlegen, daß die Blutplättchen nicht kreisrunde Balken bilden, sondern daß sie ein Lamellensystem darstellen, welches mehr oder weniger parallel gerichtet ist und an der Gefäßwand hintereinander angeordnet ist. Die meisten von ihnen verlaufen schief oder quer zur Längsachse des Gefäßes. Diese Lamellen wachsen mehr oder weniger senkrecht zur Gefäßwand empor, werden aber infolge der Strömung des Blutes in der Richtung des Blutstromes abgebogen. Diese Lamellensysteme erinnern vollkommen an die eigenartigen Figuren, die Ebbe und Flut in dem feinen Sand der Meeresküste hervorrufen. Das Wasser formt den feinen Sand zu Kämmen, bis die Macht der Woge über das kleine Hindernis hinwegflutet, und das Wasser wird nicht müde, immer wieder neue zu bilden. So werden die schönen Reihen von Riffelbildungen am Strande erzeugt. Der Blutstrom baut sein Lamellensystem in ganz ähnlicher Weise aus den sandähnlichen Mengen der Blutplättchen auf. Zahn hatte schon früher auf die Arbeit von de Candolle über die sonderbaren Sandbildungen in bewegtem Wasser hingewiesen und die Vermutung ausgesprochen, daß die Linien, die man auf der Oberfläche des Thrombus sah, einfach Wirkungen des hin- und herwogenden Blutstromes wären. Aber der Kernpunkt der Sache ist nicht, daß schon bestehende sandähnliche Massen von der Blutbewegung in Systeme gebracht werden, sondern daß feste Elemente aus dem fließenden Blutstrom abgesetzt und in Form von besonders gestellten Lamellen abgelagert werden. Ich kann hier nur nebenbei erwähnen, daß ich durch Experimente, die ich im Flußbau-Laboratorium von Prof. Rehbock ausführte, genau die gleichen Niederschläge in fließendem Wasser mit einem gegebenen festen Material sich bilden sehen konnte, wenn die Stromgeschwindigkeit durch die Einführung eines Dammes oder

---

1) Ferge, Med.-naturw. Arch., Bd. 11, 1909, S. 351.

Wehres genügend vermindert wurde. Keine Umlagerung schon niedergeschlagener Massen war nötig, die Kämme zu erzeugen, sondern die Teilchen schlugen sich schon von Anfang an in dieser Weise nieder. Natürlich erhebt sich nach diesen Experimenten die Frage, warum ein Niederschlag von Blutplättchen überhaupt eintritt. Darüber werden wir weiter unten sprechen. Solange das Blut durch dieses Gerüst fließt, wie Seewasser durch die Äste eines Korallenbaumes, werden immer neue Massen von Blutplättchen auf das schon gebildete System niedergeschlagen, und so wird auch der Grund zu neuen Systemen hinter den ersten gelegt. Das zuerst gebildete System wächst natürlich schneller, und schließlich kommt die Zeit, wo die Öffnungen der Lamellen in dem alten Teil des Thrombus (dies ist nun der Kopfteil, auf den schon häufig Bezug genommen wurde) so eingeengt werden, daß der Blutstrom immer langsamer wird und schließlich gar zum Stillstand kommt. Damit ist die Bildung des primären Thrombus beendet, da, ist der Blutstrom einmal zum Stillstand gekommen, keine neuen Blutplättchen zugeführt werden können und deshalb ein weiteres Wachstum unmöglich ist.

Aber ehe der Blutstrom völlig stillsteht, tritt eine eigenartige Trennung der roten und weißen Blutkörperchen ein. Die Folge davon ist, daß das ganze System der Plättchen mit einer Schicht von Leukozyten bedeckt wird. Diese sonderbare Trennung läßt sich am besten durch die wohlbekannten Untersuchungen von Eberth und Schimmelbusch erklären, die fanden, daß, wenn der Blutstrom verlangsamt war, die weißen Blutkörperchen (von geringerem spezifischen Gewicht als die roten) dazu neigten, sich an den Rand des Blutstromes zu begeben, und so in dichter Berührung mit der Gefäßwand vorgefunden werden. Durch das wachsende System der Blutplättchen bei der Bildung eines Thrombus wird der Hauptstrom in eine Reihe von kleinen Strombetten aufgeteilt. Jedes kleine Strombett unterliegt jedoch denselben Gesetzen wie ein großes Gefäß, und wenn der Blutstrom sich verlangsamt, findet man die Leukozyten eng an den Rändern jedes kleinen Strombettes, dessen Wand in diesem Falle das Gerüst der Blutplättchen darstellt.

Ehe ich mich der Frage zuwenden kann, warum die Blutplättchen aus dem fließenden Blut niedergeschlagen werden, muß ich kurz die Vorgänge beschreiben, die im peripheren Teil des Gefäßes sich abspielen, wenn der Strom durch das immer zunehmende Hindernis des Blutplättchensystems völlig unterbrochen wird. Sobald die Lichtung in der Gegend des weißen, d. h. primären Thrombus verschlossen ist, kommt die ganze Blutsäule zum Stehen bis zu der Stelle, wo die nächsten anastomosierenden Gefäße eintreten, und unterliegt sehr schnell, wie das Experiment zeigt, einer vollständigen Gerinnung. In diesem Schwanzteil eines Thrombus, der gewöhnlich eine gewisse

Länge und dieselbe Farbe wie der übrige Thrombus hat, können wir selbstverständlich kein bestimmtes Gerüst von Plättchen finden, und in der Tat fehlt es entweder völlig oder findet sich nur teilweise. Dieser rote Thrombus gleicht in seinem mikroskopischen Aufbau im wesentlichen einem postmortalen Gerinnsel und besteht aus einer unregelmäßig angeordneten Masse von roten und weißen Blutkörperchen, Blutplättchen und Fibrin. Man muß zugeben, daß hier Leukozyten und Blutplättchen eine Neigung haben, sich in Haufen anzusammeln, aber das ist kein Versuch zur Lamellenbildung. Das Fibrin zeigt häufig streifige Verdichtungen, die in bestimmten Richtungen verlaufen. Das kann das Ergebnis von Plasmaströmungen sein, denn die Blutsäule steht, obgleich sie gehemmt ist, doch noch in Verbindung mit dem übrigen Gefäßsystem. Sie können auch der Ausdruck der Flüssigkeitsbewegung sein, die durch die Gerinnung hervorgerufen wird.

So besteht ein wesentlicher Unterschied zwischen dem Kopfteil und dem Schwanzteil des Thrombus, welche, wie man zugeben muß, miteinander durch eine mehr oder weniger breite Übergangszone verbunden sind. Der Unterschied muß, wie wir wissen, von der Tatsache abhängen, daß der Kopfteil sich im fließenden Blute, der Schwanzteil im stillstehenden Blute bildet. Daraus erwächst die Frage, warum ein weißer Thrombus aus Blutplättchen im fließenden Strom entsteht, und warum ein roter Thrombus, wenn der Blutstrom aufgehört hat.

Mechanik der Bildung des weißen Thrombus.

Nachdem die Zusammensetzung der weißen Thromben von Zahn erkannt war, wandte v. Recklinghausen seine Aufmerksamkeit der wichtigen Beziehung, welche zwischen Verlangsamung oder vielmehr Wirbelbildung im Blutstrom und Thrombenbildung besteht, zu. Seine Arbeit hat der wohlbekannten Lehre Virchows von der mechanischen Entstehung der Thromben eine beträchtliche Stütze gegeben. Wenn wir den Blutstrom mit einem Fluß vergleichen, in dessen Wasser zahllose kleine Teilchen von verschiedenem spezifischen Gewicht schwimmen, so werden wir zu dem Schlusse genötigt, daß es eine optimale Geschwindigkeit geben muß, bei der es zu einer örtlichen Anhäufung von Teilchen kommt, wie das bei der Thrombusbildung geschieht. Weder in einem schnellfließenden Strom, noch bei völligem Stillstand kann eine solche Anhäufung entstehen. So muß das Blut langsam fließen, oder besser ausgedrückt, es muß anders fließen als vorher. Es ist bemerkenswert, daß Sandniederschläge in einem Fluß sich mit Vorliebe dort finden, wo eine Erweiterung oder Vertiefung des Flußbettes besteht. Es ist nicht eine einfache Verlangsamung,

sondern die Ungleichheit der lokalen Bedingungen, die zu dieser außergewöhnlichen Niederschlagsbildung prädisponiert. Die Einschaltung eines Dammes oder eines Wehrs, die Gegenströmungen und Wirbel erzeugt, ist auch eine wichtige prädisponierende Ursache. Ich habe den Versuch gemacht, diesen Aufbau von Sandbänken möglichst nach physikalischen Grundsätzen zu erklären, und habe dabei die Unterstützung von Professor Dr. Rehbock gehabt, in dessen Laboratorium die Experimente ausgeführt wurden. Wenn ein Wehr in einen Flüssigkeitsstrom eingeschaltet wird, dann entsteht durch die Beziehung zwischen Wehr und Flüssigkeitsstrom eine ungewöhnliche lange Walze (oder Schnecke), wie man es in der Technik nennt, wobei ein Teil der Flüssigkeit rückwärts fließt. Und nicht nur das, sondern feine, im Wasser schwebende Teilchen (wir benützten Sägemehl für diesen Zweck) schlugen sich alle in Riffel- und netzähnlichen Erhebungen in der Gegend dieser Walze nieder. Mit Hilfe von schief gestellten Wehren kann man zwei Walzen erzeugen, die eine proximal, die andere distal vom Hindernis. An der Berührungsstelle der beiden entstehen Thromben. Auch der Thrombus ist, wie Ferge fand, nicht direkt am Ansatz der Venenklappen zu finden.

Endlich muß noch die Frage der Sandbankbildung beim Zusammenfließen zweier ungleicher Ströme vom physikalischen Standpunkt aus betrachtet werden. Wenn wir untersuchen, was in einer Röhre vor sich geht, wenn wir diesen Zustand erzeugen, so werden wir finden, daß eine Verlangsamung des Stromes in der sogenannten Übergangszone statthat. Wenn der Strom aus dem kleineren Gefäß sehr langsam fließt, so bildet sich an seiner Mündung eine Sandbank. Das stimmt sehr gut mit dem, was wir in der menschlichen Pathologie finden, überein.

Alle diese Experimente sind infolge einer Anzahl von Faktoren, die wir nicht kennen, nicht völlig zwingend. Wir müßten Rücksicht nehmen auf die Rolle, die das lebende Blut und die lebende Gefäßwand spielen. Wir können vorläufig nur die groben Ergebnisse aufzeigen und fragen, was für Veränderungen des Blutstromes in Form von plötzlicher Verlangsamung, Rückströmung und Wirbelbildung sich finden an den Stellen, wo beim Menschen autochthone Thromben mit Vorliebe entstehen.

Örtliche Bedingungen der weißen Thrombusbildung.

Die besondere Neigung zur Thrombenbildung bei Verlangsamung des Blutstroms ist von jedem betont worden, der über diesen Gegenstand gearbeitet hat. Es ist ganz klar, daß ganz ungewöhnliche Bedingungen im Arteriensystem gegeben sein müssen, um das Blut lange genug so langsam fließen zu lassen, daß sich Blutplättchen

niederschlagen können. Wie Virchow schon seinerzeit darlegte und wie es jetzt allgemein anerkannt ist, gibt es gewisse Orte im Venensystem, die besonders zur Thrombenbildung prädisponiert sind. Unter diesen müssen die Beinvenen, der proximale Teil der Femoralvene, wo die großen Klappen sind, der Plexus pelvicus, das Venennetz der Dura mater und die Herzohren genannt werden. Es gibt außerdem noch vier Bedingungen, deren jede allein oder in Verbindung mit einer anderen etwas mit der Lokalisation der Thrombose zu tun hat. Erstens: Fortgesetzter Überdruck auf die Venenwand, z. B. bei den Beinvenen infolge des Druckes der Blutsäule beim stehenden Körper oder bei den Venen des Plexus des Beckens durch den Druck der Eingeweide. Dieser Überdruck führt zu physiologischer Erweiterung und kann schließlich mit physiologischer Thrombose enden. Ich erinnere an die Thrombenbildung in varikösen Venen der unteren Extremitäten und an die Thrombose der Prostatageflechte im Alter, die so gewöhnlich ist, daß man sie praktisch als physiologisch bezeichnen kann. Die Thrombenbildung im Vaginalplexus, die der Ursprung einer sich ausbreitenden Thrombose oder der Sitz einer Sekundärinfektion sein kann, ist noch nicht gebührend beachtet worden.

Eine zweite Bedingung ist die Erweiterung, die in den Herzohren stattfindet, und die man auch in den Venen an jedem Klappensinus findet. Ferge's neuere Experimente haben die Arbeit von Kölliker und Epstein bestätigt, welche feststellten, daß die Muskulatur der Venenwand in der Gegend der Klappensinus praktisch fehlen kann, so daß der Druck nach rückwärts eine ampullenähnliche Erweiterung oberhalb der Klappe zur Folge haben muß. Ferner darf man die Möglichkeit einer Rückströmung in den Venen, den sogenannten Venenpuls, der am proximalen Ende der Femoralvene oft sehr ausgesprochen ist, nicht außer acht lassen. Endlich bewirken, wenn der Körper horizontal liegt, gewisse lokale Bedingungen in bestimmten Venen direkt eine gesteigerte Neigung zur Thrombose. Z. B. verläuft die Femoralvene gerade in dem Abschnitt der großen Klappen dicht unter dem Poupartschen Band auffallend steil, und die Wichtigkeit der dadurch hervorgerufenen Kurvenbildung darf nicht unterschätzt werden. Die Vena iliaca zeigt eine ähnliche, nur umgekehrte ab- und aufsteigende Kurve und ihre Neigung zur Thrombose kurz hinter der Vereinigung mit der Vena hypogastrica ist mit auf die steile Endkurve der Bahn, in welcher das Blut fließt, zu beziehen.

Natürlich spielen diese örtlichen Faktoren eine noch größere Rolle, wenn irgendein Versagen in der Herztätigkeit zu einer allgemeinen Stauung im Venensystem führt. In einem solchen Fall übt die Körperhaltung des Patienten einen weiteren und verstärkenden Einfluß aus. Unter gewissen Bedingungen hat die Körperstellung

direkt etwas zu tun mit dem Auftreten von Thrombose links oder rechts, in dem das Glied, welches tiefer liegt, eine größere Neigung zur Thrombose zeigt. Bei Rückenlage hat der vermehrte Druck auf die linke Vena iliaca seitens der Arterienstämme (Iliaca dextra, Sacralis media und Hypogastrica sinistra) einen direkten Einfluß auf die Verlangsamung des Blutstroms und erklärt die wohlbekannte Häufigkeit der Thrombose in der linken unteren Extremität. Auch noch ein anderer Punkt ist von Interesse. Wenn eine doppelseitige Thrombose in den Venen der unteren Extremitäten vorkommt, kann man oft die folgenden charakteristischen Verhältnisse antreffen. Die Thrombose auf der rechten Seite geht bis zum Poupartschen Band, während sie auf der linken Seite bis zu dem Punkt, wo die linke Vena iliaca durch die rechte Arteria iliaca gedrückt wird, hinaufreicht.

Das Absitzen der Blutplättchen läßt sich an all den oben erwähnten Beispielen von Thrombose leicht verstehen. Nicht der Stillstand, sondern die Verlangsamung erzeugt die Thrombose und ist als direkte Ursache des Absitzens zu betrachten. Eberth und Schimmelbusch haben diesem Typus den Namen Konglutinationsthrombose gegeben. Sie nahmen diesen beschreibenden Namen von einer Erscheinung her, die man in der aufgehäuften Blutplättchenmasse findet, nämlich von dem Verbacken der Blutplättchen miteinander. Diese Erscheinung kann auch ganz richtig Agglutination genannt werden, und so paßt auch der Name Agglutinationsthrombose.

Zwischen Anhäufung der Blutplättchen einerseits und Konglutination oder Agglutination derselben andererseits gibt es sicher bestimmte Beziehungen.

Wir wissen heute noch nichts von den physikalischen Erscheinungen, die die Agglutination der Blutplättchen begleiten und das dauernde Zusammenliegenbleiben einleiten. Wir können nicht sagen, ob sie von dem gleichen Typus sind wie diejenigen, die den Forschern auf dem Gebiete der Bakteriologie und Serologie zum Teil bekannt sind, oder ob sie anderer Natur sind. Wir vermuten mindestens, daß ein bestimmter Grad von Viskosität oder physikalisch-chemischer Struktur des Blutes gegeben sein muß, um die Massenanhäufung von Blutplättchen zu ermöglichen, wobei Veränderungen der Blutplättchen selbst auch eine Rolle spielen können. Es ist auch ganz einleuchtend, daß eine Masse von Blutplättchen, wenn sie einmal zusammengelagert ist, einen Einfluß auf die anderen vorbeiströmenden Blutplättchen ausübt.

So sehen wir, daß die Veränderung in der Blutströmung nur eine Bedingung bei der Entstehung der Thrombose darstellt. Eine zweite Bedingung ist in der Fähigkeit zur Agglutination der Blutplättchen selber gegeben. Leider kennen wir in keiner Weise die spontanen Veränderungen, die in der Agglutinationsfähigkeit auf-

treten. Diese Frage wurde experimentell von Achard und Aynaud bearbeitet.

Es ist augenscheinlich, daß die Anzahl der Blutplättchen von hoher Bedeutung für die Beziehung zur Thrombose ist. Wenn man die Literatur durchsieht, so erscheint es klar, daß die Zahl der Blutplättchen (ihre genaue Auszählung ist keine einfache Sache) bei kachektischen Zuständen großen Schwankungen unterliegt. Wir wissen auch, daß nach experimenteller Anämie die Zahl der Blutplättchen rasch zunimmt, und zwar, wie von Ogata gezeigt wurde, parallel zu der Vermehrung der Zahl der Riesenzellen im Knochenmark. Man kann deshalb zugeben, daß nach dem Blutverlust bei Operationen oder nach der Geburt eine vermehrte Neigung zu Thrombosen auftreten kann, obwohl man nicht etwa sagen darf, daß eine vermehrte Blutplättchenzahl von sich aus eine Thrombose herbeiführt.

Wie beeinflussen Gefäßveränderungen die Thrombose?

Wir haben bisher zwei der Bedingungen betrachtet, die mit der Entstehung der Thromben etwas zu tun haben; nämlich die Veränderungen des Blutstromes und die qualitativen und quantitativen Veränderungen der Blutplättchen. Wir wollen nun auf eine dritte Bedingung zu sprechen kommen, die die Hauptrolle in der Lehre von der Thrombose zu spielen pflegte, aber deren Bedeutung bald sehr eingeschränkt wurde (Virchow). Ich komme zu den materiellen Veränderungen der Gefäßwand selbst[1]). Daß dies nicht die entscheidende, um nicht zu sagen die einzige Ursache der Thrombose des gewöhnlichen Typus ist, wird sehr klar, wenn wir an eine atherosklerotische Aorta denken, die trotz scharf hervortretender Veränderungen ganz frei von Thromben bleiben kann. Hier besteht natürlich keine Verlangsamung im Blutstrom. Auf der anderen Seite erhebt sich die Frage, ob die Verlangsamung des Blutstromes allein ohne jede gleichzeitige Veränderung der Gefäßwand die Ursache für eine Thrombose durch Niederschlagsbildung abgeben kann. Bleiben die niedergeschlagenen Blutplättchen nur dann miteinander verbunden, wenn das Endothel geschädigt ist? Ist die Schädigung des Endothels eine dritte Bedingung, die erfüllt sein muß, ehe die Thrombose durch Niederschlagsbildung entstehen kann und wie muß das Endothel geschädigt sein? Über diesen Punkt der Endothelschädigung, dessen wesentliche Bedeutung immer ohne weiteres angenommen wurde und die in der Literatur immer sehr hervorgehoben wurde, wissen wir

1) Von den funktionellen Veränderungen, Erweiterungen des Gefäßrohres durch Tonusschwankungen sehe ich hier ab. Sie bedingen Veränderungen der Blutströmung, die wir als die wesentliche Bedingung für das Zustandekommen der Thrombose schon besprochen haben.

in Wirklichkeit gar nichts. Wir können nur eines versichern, daß chronische Veränderungen leichten Grades der Intimaschicht der Vene, z. B. fettige Veränderungen des Endothels von sich aus keine bedeutende Rolle spielen, da man so oft diese Veränderungen als bestehend annehmen muß, ohne daß daraus eine Thrombose entstünde. Außerdem ist es sehr schwer zu verstehen, wie eine solche Veränderung des Endothels allein zu einem Niederschlag von Blutplättchen führen sollte. Ich kann in der Literatur keine authentischen Fälle finden, bei denen Thrombose in der Tat durch Endothelveränderungen einer Vene erzeugt wurde, ein Faktor, dem von vielen Autoren eine besondere Bedeutung beigelegt wird. Es ist natürlich eine ganz andere Sache, wenn eine Verhärtung in der Wand oder den Klappen einer Vene, die durch eine starke und progressive Phlebosklerose entstanden ist, schließlich den Blutstrom beeinflußt. Veränderungen in der Venenwand sind dann nicht die direkte, sondern die indirekte Ursache der Thrombusbildung, nämlich durch Stromverlangsamung. Eine ähnliche Störung der Blutströmung wurde in den zahlreichen Experimenten, die zur Herbeiführung von Thrombosen ausgeführt wurden, erzeugt (mit Hilfe von Ätzmitteln, durch Schnittverletzung, durch Einführung von Fäden und anderen Fremdkörpern). Diese Experimente wurden anfangs von Zahn, Eberth und Schimmelbusch, Welch, und neuerdings besonders von Zurhelle im Freiburger Institut ausgeführt. Hier spielen die groben und mechanischen Störungen des Blutstroms, die durch die Verletzung der Gefäßwand entstehen, nicht die alleinige Rolle, sondern der Plasmaaustausch zwischen den Blutflüssigkeiten und der innersten Zellschicht des Gefäßes muß auch von Bedeutung sein. Wenn an Stelle langsamer regressiver Veränderungen die Intima plötzlich ihres Endothelbezugs beraubt wird, dann folgt unvermeidlich die Reaktion, wie man an allen lebenden Geweben sehen kann, begleitet von der pathologischen Lymphströmung. Dann erzeugen in der Tat die Veränderungen der Blutströmung in der Gegend des geschädigten Bezirkes eine Thrombose durch Niederschlagsbildung. Es ist durch die vorausgehenden Experimente nicht klargestellt, ob und wie ein direkter Einfluß auf die vorbeiströmenden Blutplättchen, möglicherweise durch Stoffe agglutinierender oder koagulierender Natur aus den Geweben, ausgeübt werden kann (L. Loeb, Achard, Aynaud). Auch ist es nicht aufgeklärt, ob das Bindegewebe oder die Muskeln, wenn sie durch die Schädigung freigelegt sind, mittels einer absorptionsfähigen Oberfläche (Morawitz) die Adhäsion der Blutplättchen erzeugen können. Auf jeden Fall bieten alle diese künstlich erzeugten Thromben den charakteristischen Bau von Ablagerungsthromben. Wir müssen zugeben, daß wir bisher noch nicht genügend über die frühesten Anfänge der Thrombusbildung in Fällen von autochthoner Thrombose

beim Menschen unterrichtet sind. Leider können wir in dieser Richtung kaum je Material in so frischem Zustande bekommen, daß wir eine postmortale Koagulation, die natürlich auch in jedem Thrombus auftritt, ausschalten können.

Wir müssen uns bemühen, klar zu übersehen, warum die Adhäsion der Blutplättchen an der Gefäßwand bei der autochthonen Thrombose eintritt, da wir ja annehmen, daß diese Niederschlagsbildung der erste Vorgang ist. Es kann ganz gut möglich sein, daß das Endothel infolge der Überlagerung durch die Blutplättchen abstirbt, dann wird Fibrin frei und verbackt die Massen der Blutplättchen mit der Gefäßwand zu einem Haufen. Oder die Blutplättchen sterben ab, wenn sie einige Zeit auf der Gefäßwand liegen, und dann kann die Gerinnung auf und zwischen den Endothelzellen eintreten. Auf alle Fälle muß eine Wechselwirkung von gewisser Dauer zwischen den Blutplättchen und dem Endothel eintreten, damit das Material haften bleibt und sich sozusagen dort befestigt.

Die Entstehung des roten Thrombus.

Bei der Frage, warum der weiße Thrombus im fließenden, der rote Thrombus nur im stehenden Blute auftritt, habe ich den ersten Teil schon zu beantworten versucht und werde jetzt zum zweiten übergehen. Ich habe schon erwähnt, daß der rote Thrombus nur dann entsteht, wenn das Lumen des Gefäßes durch einen weißen Thrombus genügend verschlossen ist, um den Blutstrom im peripheren Teil der Vene zum Stehen zu bringen. Diese stehende Blutsäule gerinnt. Unter dem Mikroskop kann dieser rote Thrombus, der in der Nähe des Kopfteiles zwar dicht ist, aber weiter nach der Peripherie zu immer schwammiger wird und schließlich flüssige Formen annimmt, kaum von einem postmortalen Gerinnsel unterschieden werden. Das Mikroskop zeigt jedoch, daß der dichtere Teil reicher an Fibrin und Leukozyten ist und Andeutungen von Lamellen lassen sich hier und da erkennen. Wenn wir weiter nach dem Schwanzteil zugehen, nähert sich der Bau der thrombotischen Masse immer mehr dem des normalen Blutes. Mikroskopisch läßt sich die Grenze zwischen den weißen und roten Teilen ebenso schwer erkennen wie die zwischen der Verlangsamung und dem schließlich völligen Stillstand des Blutstroms. Aus diesen Tatsachen können wir auch erklären, warum diese Säule stagnierenden Blutes immer weiter gerinnt im Widerspruch zu der wohlbekannten Entdeckung Baumgartens, der beobachtete, daß eine Blutsäule in einem doppelt unterbundenen Gefäß nicht gerann. Wir müssen, wie schon erwähnt, in Betracht ziehen, daß die Gerinnungsphänomene auch in dem Blute, welches die Lücken im weißen Thrombus einnimmt, beobachtet werden können. Diese

Erscheinungen müssen sehr wahrscheinlich, nach der charakteristischen Lage des Fibrinnetzes zu urteilen, auf eine Berührung des durch Zerfall der Blutplättchen freigewordenen Fibrinferments mit dem stillstehenden Blutplasma bezogen werden.

Natürlich ist die Menge des im weißen Kopfteil frei gewordenen Fibrinfermentes sehr beträchtlich. Durch Diffusion kann das Ferment in den kaudalen roten Teil der stillstehenden, an Leukozyten und Blutplättchen reicheren Blutsäule vordringen und dort seine Wirksamkeit entfalten. Wir wissen, wie Baumgarten festgestellt hat, daß die Ursache, warum das Blut im unterbundenen Gefäß flüssig bleibt, darin liegt, daß das Blut verhältnismäßig langsam abstirbt. Im Gegensatz dazu dürfen wir ein sehr schnelles Absterben der fermentreichen Gebilde, wie es die Blutplättchen sind, ohne weiteres annehmen, und so wird die Gerinnung der Blutsäule in der Stagnation verständlich.

Ich übergehe hier die feinere Morphologie der Prozesse, die der Gerinnung vorangehen, und ich möchte nur erwähnen, daß die sogenannten Koagulationszentren nach meiner Meinung sowohl chemisch als auch physikalisch wirksam sind. Bei der Entstehung des roten Thrombus haben wir es nicht mit der Trennung geformter Elemente zu tun, wie bei der Entstehung des weißen Thrombus, sondern vielmehr mit der Ausfällung von Fibrin wie bei der gewöhnlichen Gerinnung. Hier handelt es sich um Koagulation des ganzen Blutes und nicht nur um die Niederschlagsbildung einzelner Teile. Diese Ansicht ist schon von früheren Autoren vertreten worden, die deswegen den Namen Koagulationsthrombose für die Bildung des roten Thrombus befürwortet haben im Gegensatz zur Konglutinations- und Agglutinationsthrombose bei Bildung des weißen Thrombus.

Wie bei der Thrombose durch Niederschlagsbildung die Verlangsamung des Blutstromes und die Zahl und Viskosität der Blutplättchen die Hauptsache sind, so bei der Gerinnung en masse der Stillstand des Stromes und die Vermehrung des Fibrinferments. Es kann nicht geleugnet werden, daß ein inniger Zusammenhang besteht zwischen der Anhäufung von Blutplättchen, der Agglutination und der Gerinnung, d. h. der Koagulation. Wir müssen den Schluß ziehen, daß die Agglutination sozusagen nur ein Mittel darstellt, im fließenden Blute Bedingungen zu schaffen, die zur Ausfällung des Fibrins nötig sind, ein Prozeß, der im fließenden Blut unter gewöhnlichen Bedingungen nicht stattfinden kann.

Aber es ist ganz augenscheinlich, daß diese beiden Erscheinungen (Agglutination und Fibrinausfall) nicht dasselbe bedeuten und genetisch auseinander gehalten werden müssen, da das eine ohne das andere vorkommen kann. Im Falle der gewöhnlichen autochthonen Thrombose, mit der wir es bisher zu tun hatten, sind die Prozesse der Abscheidung und Gerinnung eng verbunden. Der Prozeß der Ab-

scheidung bewirkt die Gerinnung und ist sozusagen ihre indirekte Quelle. Dann erhebt sich die weitere Frage, ob die Koagulationsthrombose auch ohne Abscheidung von Plättchen auftreten kann, und was beiden Erscheinungen indirekt zugrunde liegt. In diesem Zusammenhange ist es wichtig, sich daran zu erinnern, daß man eine Thrombose durch Abscheidung jederzeit leicht hervorrufen kann, während eine primäre Koagulationsthrombose sehr schwer zu erzeugen ist. Der Stillstand des Blutstromes allein genügt nicht, wie Baumgartens Experimente gezeigt haben, denn das Ferment bildet sich nicht schnell genug. Man muß optimale Verhältnisse herstellen zwischen der Stromgeschwindigkeit und der Menge des vorhandenen Fermentes, um den Gerinnungsprozeß einzuleiten. Sogar im fließenden Blut kann man Gerinnung erzeugen, wenn man nur eine große Menge Ferment auf einmal einführt durch Injektion von reinem Fibrinferment oder durch künstliche Transfusion. Natürlich ist eine mikroskopische Kontrolle bei solchen Experimenten wesentlich, um sich zu vergewissern, ob das Festwerden des Blutes tatsächlich von Fibringerinnung abhängt, und nicht nur eine Ausfällung ist, wie sie eintritt, wenn eine eiweißgerinnende Substanz eingeführt wird.

Die Bedeutung der Infektion.

Ich habe bisher bei der Besprechung der spontanen Thrombose ein Moment, nämlich das der Infektion ganz unberücksichtigt gelassen. Es ist Ihnen sehr wohl bekannt, daß gerade von klinischer Seite der Infektion eine große Bedeutung für die Entstehung der Thromben zugeschrieben wird. Will man diese Frage richtig beurteilen, so muß man zweierlei Arten von Thromben auseinanderhalten. Nämlich diejenige Thrombenbildung, welche im Bereich des Entzündungsgebietes oder im Anschluß daran sich entwickelt, und diejenige, die ganz entfernt davon entsteht. Ich wähle als ein Beispiel die bekannten Thrombosenbildungen, wie sie im Anschluß an eine gynäkologische oder geburtshülfliche Operation sich entwickeln können, oder wie wir sie bei septischen Infektionen der Gebärmutter von selbst auftreten sehen. Hier sehen wir nicht selten, daß die aus dem nachträglich infizierten Operationsgebiet entspringenden Venenäste der Hypogastrica mit thrombotischen Massen verstopft sind. Diese Thromben zeigen sehr verschiedenes Aussehen. Bald sind sie mehr weißlich, bald mehr rot, bald gemischt gefärbt.

Sie zeigen nicht selten deutliche eitrige Einschmelzung. Kurzum sie verhalten sich genau so, wie die thrombotischen Prozesse in den Uterinvenen bei einer puerperalen Sepsis. Es unterliegt keinem Zweifel, daß hier bei der spontanen wie auch bei der postoperativen lokalen septischen Thrombose die Infektion eine große Rolle spielt, ja,

daß sie das entscheidende Moment für das Fortschreiten des thrombotischen Prozesses ist. Wir können daher hier mit Recht die Infektion als die Hauptursache bezeichnen. Kein Kliniker und kein Pathologe wird das bestreiten.

Schwieriger ist es schon, die Entstehung dieser infektiösen Thrombosen im einzelnen zu erklären. In sehr vielen Fällen, z. B. nach Abstoßung der Placenta oder nach operativen Eingriffen an den Beckenorganen, bilden sich an den zerrissenen oder unterbundenen Gefäßen zahlreiche kleinste Thromben (Blutstillungsthromben, Unterbindungsthromben), welche bei sekundärer Infektion der Plazentar- oder Operationsfläche durch Eindringen von Mikroorganismen infiziert werden. Diese wuchern nun in dem kleinen Thrombus und rufen ihrerseits wieder heftige Reizerscheinungen an der Gefäßwand hervor. Die Folge dieser Gefäßwandreizung ist dann die Bildung fortschreitender Abscheidungsthromben. Indem sich die Bakterien immer weiter in den neu abgeschiedenen Thrombusmassen ausbreiten und neue Abschnitte des Gefäßsystems in Mitleidenschaft ziehen, wächst auch der Thrombus immer mehr und mehr an. So entsteht das Bild der fortschreitenden Thrombophlebitis mit der bekannten eitrigen Erweichung der thrombotischen Massen und ihren gefährlichen Folgen, der Pyämie.

Aber auch in den Fällen, wo infolge besonders günstiger Operationsverhältnisse die Unterbindung der Gefäße so gut wie ohne Thrombenbildung verläuft, kann bei späterer Infektion der Gewebe die Gefäßwand von außen infiziert und damit die Gelegenheit zur Bildung von Abscheidungsthromben gegeben werden. Dann hätten wir eine primäre Phlebitis und eine sekundäre Thrombose, d. h. eine phlebitische Thrombose, die aber in ihrer weiteren Entwicklung und in ihrem mikroskopischen Bilde von der Thrombophlebitis nicht zu unterscheiden sein wird.

So sicher nun solche lokalen septischen Thrombosen vorkommen, so unsicher ist die Entscheidung der Frage, wie viel von den postoperativen lokalen Thrombosen wirklich auf Infektion, wie viel auf rein mechanische Ursachen zurückzuführen sind. Man hat diesen postoperativen infektiösen Thrombosen, gerade im Anchluß an gynäkologische Operationen, z. B. Myomoperation, deswegen eine so große Bedeutung beigelegt, weil man in ihnen die Hauptquelle der tödlichen Lungenembolie nach solchen Operationen sah. Ehe ich mich der Frage zuwende, ob tödliche Lungenembolien überhaupt aus den Beckenvenen ihren Ursprung nehmen können, möchte ich mich der anderen Frage zuwenden, wie häufig denn überhaupt lokale septische Thrombosen nach gynäkologischen Operationen usw. .sind.

Um für solche Thrombosen einen septischen Ursprung beweisen zu können, genügt es natürlich nicht, daß die Patientin eine vorüber-

gehende Fiebersteigerung gehabt hat. Man müßte schon mikroskopisch die Einwanderung der Mikroorganismen in den Thrombus oder in die Gefäßwand nachweisen können, um wirklich den septischen Charakter der Thrombose festzustellen. Das ist aber bei der Mehrzahl der Fälle nicht geschehen. Vielfach entstehen diese Thrombosen auch bei einem anscheinend reaktionslosen Wundbett. Liegt es da nicht viel näher, an eine mechanische Entstehung der Thrombose, infolge der allgemeinen Herabsetzung der Herzkraft, infolge des Blutverlustes, infolge der Tamponade, und was es sonst sein mag, zu denken? Bei den modernen aseptischen Operationen ist auch die Zahl der postoperativen lokalen Thrombosen im Gebiet der Beckengefäße so gering, der Umfang derselben so klein, daß sie m. E. gar keine Rolle spielen. Trotzdem hat die Zahl der tödlichen Lungenembolien nicht in dem Maße abgenommen, wie man es nach den Fortschritten der Asepsis und Antisepsis erwarten müßte. Das deutet schon darauf hin, daß hier noch ein ganz anderer Faktor eine Rolle spielen muß.

Betrachten wir die Fälle von tödlichen Lungenembolien, so läßt sich nachweisen, daß diese so gut wie regelmäßig durch eine Verstopfung des Hauptstammes der Art. pulmonalis oder gleichzeitige Verstopfung der beiden Hauptäste oder gar aller drei Gefäße zusammen entstehen. Beachtet man die Weite dieser Gefäße, so ist es klar, daß es sich um ganz mächtige embolische Pfröpfe handeln müßte, wenn diese als solche die großen Gefäße verstopfen sollten.

In Wirklichkeit ist auch eine solche Verstopfung der großen Lungenarterien durch gleichdicke Pfröpfe etwas Seltenes. Solche dicken Pfröpfe könnten nur aus der Vena cava oder aus dem Anfangsteil der Venae iliacae stammen; gerade hier aber finden sich seltener isolierte Thromben. In Wirklichkeit bestehen die Pfröpfe, welche die Lungenarterien verstopfen, aus einem vielfach zusammengelegten, durchschnittlich nur fingerdicken, dafür aber um so längeren Thrombus. Je vorsichtiger man bei der Herausnahme dieser Emboli verfährt, um so besser gelingt es, den vielfach zusammengerollten Embolus wieder auseinanderzurollen und damit seine wirkliche Länge genauer festzustellen. Ich habe das wiedergeholt gemacht und immer nachweisen können, daß es sich hier um Blutpfröpfe von einer Länge von etwa 35—45 cm handelt. Die durchschnittliche Dicke dieser Pfröpfe entspricht der Weite der Vena femoralis. Selbstverständlich wird ein solcher langer Embolus bei seinem Transport in das rechte Herz und in die Lungenarterien auch hier und da zerbrechen und in kleinere Teilstücke aufgelöst werden können. Man kann aber an der Farbe der einzelnen Teile das Ganze wieder rekonstruieren. Dieser Befund zeigt eindeutig, daß der tödliche Lungenembolus nur aus einem sehr langen mittelweiten Gefäß stammen kann. Das einzige Gefäß,

welches hierfür als Quellgebiet in Frage kommt, ist eben die Oberschenkelvene. Es ist ganz ausgeschlossen, daß etwa eine Thrombose der Beckenvenen, selbst wenn sie auf die Iliaca fortschreitet, zu einer ähnlichen Wirkung führen könnte, wie die Embolie eines Thrombus der Vena femoralis. Selbstverständlich kann auch eine Beckenvenenthrombose durch Fortkriechen in die Vena cava inferior und Vena iliaca schließlich eine tödliche Lungenembolie hervorrufen. Aber das sind Ausnahmen. Die Majorität aller Lungenembolien hat ihre Quelle in der Vena femoralis. Wir werden uns also mit dieser schon an sich häufigsten Form der Thrombose noch einmal genauer zu beschäftigen haben. Gerade sie ist es, die wir nicht nur spontan bei Herzfehlern, bei allgemeinen Infektionskrankheiten, sondern auch postoperativ nach Myomexstirpation usw. auftreten sehen. Auch für sie hat man deswegen eine infektiöse Genese in Anspruch genommen.

So sicher es nun ist, daß bei septischer Wundinfektion z. B. im Beckengebiet lokale Thrombosen im Becken entstehen können, und so einfach und klar hier die Verhältnisse zu liegen scheinen, so schwierig ist die Frage nach der septischen Entstehung dieser entfernten Thromben. Man kann immer wieder feststellen, daß diese Oberschenkelvenenthrombosen sehr häufig bei solchen operierten Patienten eintreten, bei denen eine lokale Thrombose der Hypogastrica und ihrer Äste nicht besteht. Und auch in den Fällen, wo die letztere nachgewiesen wird, besteht sie völlig unabhängig von der Thrombose der Vena femoralis. Es handelt sich nicht darum, daß eine primäre Thrombose der Hypogastrica allmählich rückläufig durch die Vena iliaca bis in die Vena femoralis hineingekrochen wäre. In solchem Falle hätte man schließlich das Recht, falls die Thrombenbildung in der Hypogastrica wirklich infektiöser Natur ist, auch von einer infektiösen Entstehung der Oberschenkelvenenthrombose zu sprechen. Wenn aber beide ganz unabhängig voneinander entstehen oder überhaupt nur eine Oberschenkelvenenthrombose zustande kommt, dann ist die Beziehung zwischen Infektion und Thrombenbildung sehr viel schwieriger herzustellen. Da nun bei einem gewissen Prozentsatz solcher Fälle aus dem Herzblut der Leiche Infektionserreger gezüchtet werden konnten, so war man geneigt, auch diese Thrombenbildungen für infektiös zu halten. Früher nahm man an, daß durch das Eindringen der Infektionserreger die Gerinnbarkeit des Blutes erhöht würde; aber wir wissen heute, daß solche Erhöhung der Gerinnbarkeit noch nicht zur Thrombose Veranlassung gibt. Dann dachte man daran, daß Mikroorganismen sich an der Wand der Gefäße ansiedelten und eine Endophlebitis erzeugten, deren Folge dann die Thrombose war. Aber gerade bei den postoperativen Thrombosen der Vena femoralis im Anschluß an Beckenoperationen haben sich solche phlebitischen Prozesse nicht nachweisen lassen. Endlich muß man daran denken, daß

durch das Eindringen der Mikroorganismen in die Blutbahn eine Allgemeinreaktion des blutbildenden Gewebes ausgelöst wird. Dabei kommt es erfahrungsgemäß auch zu einer Vermehrung der Blutplättchen. Wir wissen aber, daß diese Vermehrung allein auch keine Thrombose verursacht. So bleibt uns gar nichts anderes übrig, als für diese postoperativen Spontanthrombosen außerhalb des eigentlichen Operationsgebietes dieselben Bedingungen wie für die nichtinfektiösen Thrombenbildungen anzunehmen. Da diese mit Vorliebe an der gleichen Stelle, nämlich auch in der Oberschenkelvene entstehen, so wird ein Moment für alle das Entscheidende sein, nämlich das statische. Ich glaube behaupten zu dürfen, daß die Oberschenkelvenenthrombose bei Herzfehlerkranken, bei Typhösen, bei Fleckfieber, im Anschluß an gynäkologische Operationen oder Abdominaloperationen im wesentlichen auf die gleiche Hauptursache, d. h. auf die Verlangsamung des Blutstromes zurückzuführen ist.

Aus dieser Überlegung heraus ergibt sich für die Prophylaxe eine sehr wichtige Folge. Man wird der Entstehung der Oberschenkelvenenthrombose durch noch so vorsichtige Handhabung der Antisepsis und Asepsis nicht vorbeugen können, solange man nicht gleichzeitig für den normalen Abfluß des Blutes aus den unteren Extremitäten sorgt. Dazu gehört die Höherlagerung der Beine oder die vorsichtige passive Bewegung vom Tage nach der Operation ab. Bei Durchsicht des großen Materials von tödlichen Emboliefällen nach Oberschenkelvenenthrombose habe ich fast immer feststellen können, daß die betreffenden Patienten aus irgendwelchen Gründen eine besonders unbewegliche Lage des Körpers mit tieferem Niveau der unteren Extremitäten in der letzten Zeit innegehabt hatten. Ich bin fest überzeugt, daß man durch frühzeitige systematische Bewegung die Thrombosen- und Emboliegefahr auf ein Minimum herabdrücken kann.

Alles was ich hier gesagt habe, betrifft natürlich nur die spontan entstehende Thrombose. Ich habe schon früher erwähnt, daß die lokalen Thrombosen im Gebiet eines septisch infizierten Operationsfeldes oder einer septisch infizierten Wunde ganz anders zu bewerten sind.

Da wir aber unter gewöhnlichen Verhältnissen mit solchen schweren septischen Infektionen im Anschluß an Operationen nur noch selten zu rechnen haben, so spielt diese septische Thrombose nur noch im Anschluß an bestimmte septische Prozesse der Gebärmutter, phlegmonöse Entzündung des Wurmfortsatzes, eitrige Entzündung des Mittelohrs und Furunkulose der Haut eine größere Rolle. Es ist selbstverständlich, daß Operationen in solchen septisch infizierten Gebieten auch zu postoperativen lokalen septischen Thrombosen Veranlassung geben müssen.

Solche septischen Thrombosen werden sich, solange überhaupt septische Infektionen des Organismus vorkommen, nicht vermeiden lassen. Sie spielen aber im Verhältnis zu den statisch entstehenden spontanen Thromben der Zahl nach eine verschwindende Rolle.

Die septischen Thrombosen sind gefährlich wegen ihrer pyämischen Folgeerscheinungen, die statischen Thrombosen wegen der Gefahr der tödlichen Embolie.

Ich darf nun nicht verschweigen, daß diese Anschauung von der großen Bedeutung der statischen Momente für die Entstehung der Thrombose überhaupt anscheinend widerlegt wurde durch die Erfahrungen des Weltkrieges. Ein sehr sorgfältiger Bearbeiter des Thromboseproblems, der deutsche Pathologe Dietrich, kommt auf Grund seines großen Sektionsmaterials an der Westfront (1400 Obduktionen) zu dem Ergebnis, daß die Mehrzahl der von ihm beobachteten Thrombosefälle septischen Ursprungs war. Unter den 1400 Sektionen fanden sich in 155 Fällen Thrombenbildungen, also in rund 12 Proz. der Gesamtzahl. Unter dem Friedensmaterial des Freiburger pathologischen Instituts ließ sich ungefähr der gleiche Prozentsatz, nämlich 14 Proz. Venenthromben nachweisen. Wenn auch unter den 155 Fällen von Thrombenbildungen bei Dietrich 139 Fälle von Thrombosen im Anschluß an Schußverletzung entstanden waren und nur 16 bei inneren Krankheiten vorkamen, so bleibt doch der geringe Unterschied zwischen Kriegs- und Friedenszeit recht bemerkenswert. Wenn man aber bedenkt, daß die Mehrzahl der Thrombosen im Frieden bei älteren Leuten nach dem 40. Jahre aufzutreten pflegen, so daß das Verhältnis der Thrombosefälle vor dem 40. Jahr und denen nach dem 40. Jahr sich etwa wie 1:2 verhält, so bekommt die Statistik von Dietrich doch ein ganz anderes Gesicht. Da es sich bei den Kriegsverletzten vorwiegend um jüngere Individuen handelt, und zwar gerade solche zwischen dem 20. und 40. Lebensjahr, wo die Zahl der Thrombosen sonst am niedrigsten zu sein pflegt, so hätte man hier höchstens 3—5 Proz. statt 13 Proz. erwarten müssen.

Die starke Zunahme der Thrombosefälle im Kriege auf etwa das Vierfache beruht eben auf der Häufigkeit der schweren Verletzungen mit nachträglichen Infektionen. Es ist ganz selbstverständlich, daß hierbei auch lokale septische Thrombosen in großer Zahl entstehen mußten; aber dieses Material ist mit dem Friedensmaterial in keiner Weise zu vergleichen. Man darf daher auch aus diesen Kriegsbefunden keine Rückschlüsse auf die Genese der Thrombenbildung im Frieden machen; denn die Art der Krankheit und die Art der Thrombosen ist eine absolut verschiedene. In dem Friedensmaterial überwiegen bei weitem die sogenannten spontanen Thrombosen,

während die traumatischen und operativen bzw. traumatisch-infektiösen Thrombosen in den Hintergrund treten. Freilich läßt sich zeigen, daß auch im Kriege die statischen Thrombosen eine bestimmte Rolle gespielt haben, nämlich einmal im Anschluß an die Blutverluste; zweitens im Anschluß an die allgemeine Schwächung des Körpers durch Kriegsstrapazen und Unterernährung; drittens unter dem Einfluß der Verbände, besonders der Notverbände; viertens unter dem Einflusse der Lähmungen nach Rückenmarkschuß, bei welchen statische Thrombosen ebenfalls beobachtet wurden.

In bezug auf die traumatischen und infektiösen Thrombenbildungen hat uns der Krieg manche wichtige Aufklärung gebracht. Dietrich konnte bei Untersuchungen an über 100 Amputationsstümpfen nachweisen, daß an den unterbundenen Arterien äußerst selten, an den unterbundenen Venen nur geringfügige Thrombenbildungen eintraten, solange die Amputationsfläche nicht infiziert wurde. Die Infektion steigerte auch Häufigkeit und Umfang der Thrombenbildung in beiden Gefäßarten. Weiter macht Dietrich darauf aufmerksam, daß die in den großen Venen gefundenen Thromben bei Schwerverletzten nicht selten ihre eigentliche Quelle in ganz kleinen Muskelvenen hatten, die im Bereich der Granatsplitterverletzung usw. lagen; endlich weist er darauf hin, daß auch ohne äußeren Decubitus nicht selten ausgedehnte Muskelnekrosen im Musculus glutaeus zu finden waren. Von diesen Muskelnekrosen aus entwickelte sich dann auch ohne Infektion weitgehende Thrombenbildung.

So sehen wir, daß auch bezüglich der Thrombosenbildung kein für alle Fälle passendes Schema aufgestellt werden kann. Der ganze Vorgang der Thrombose ist, wie ich stets betont habe, ein viel zu komplizierter Prozeß, als daß man von einer einzigen Bedingung oder Ursache sprechen könnte. Vielmehr ergibt sich für uns die Aufgabe, für jeden einzelnen Fall aus der großen Zahl der für die Thrombose in Frage kommenden Bedingungen die Hauptbedingung herauszufinden. Nur dann wird es möglich sein, für die verschiedenen Fälle der Thrombose die jedesmal richtige Prophylaxe und Therapie zu finden. Gerade die Erfahrungen des Krieges mit ihren völlig andersartigen Bildern der Thrombose haben uns mehr wie je gezeigt, daß für die spontanen Thrombosen des Friedens andere Bedingungen als die Infektion, nämlich die statischen Momente, die Hauptrolle spielen müssen. Deswegen wird auch hier der prophylaktisch denkende Arzt vor allem die Gefahren der prästatischen Blutstromverlangsamung zu bekämpfen, daneben aber die Vermeidung der Infektion als etwas Selbstverständliches zu betrachten haben.

Literatur.

Beneke, R., Die Thrombose. Handb. der allgem. Pathologie, Bd. II, 2, 1913.

Aschoff, de la Camp, von Beck und Krönig, Beiträge zur Thrombosefrage. Leipzig 1912.

Dietrich, A., Die Thrombose nach Kriegsverletzungen. Veröffentl. a. d. Geb. d. Kriegs- u. Konstitutionspathologie, 1920, H. 3.

XII.

Über die Beziehungen der Schleimhauterosionen zum Ulcus rotundum ventriculi chronicum.

Wenn ich gerade für den heutigen Vortrag das obige Thema gewählt habe, so geschah das in Hinblick auf die bekannten experimentellen Arbeiten meines Kollegen Murata, dem wir wichtige Erkenntnisse auf diesem Gebiet verdanken. Ich muß daher um Entschuldigung bitten, wenn ich mich mehr referierend auf das beschränke, was gerade von deutscher und — an deutschen Instituten = von japanischer Seite zu dieser Frage beigesteuert worden ist. Ich werde dabei die grundlegenden Arbeiten der amerikanischen, englischen und schwedischen Autoren, vor allem diejenigen von Mall, Cunningham, Forsell als bekannt voraussetzen dürfen. Auf die in Japan selbst erschienenen Arbeiten komme ich, soweit sie mir bekannt geworden sind, an geeigneter Stelle zurück.

So oft ich mich zu dem Ulcusproblem geäußert habe, habe ich hervorgehoben, daß wir nur dann ein volles Verständnis für diese klinisch so wichtige Krankheit bekommen könnten, wenn wir die zwei Phasen, aus denen sie sich zusammensetzt, nämlich die der Erosionsbildung und der Geschwürsbildung, schärfer voneinander trennen und jede für sich gesondert betrachten. Leider ist dieser Wunsch nicht in Erfüllung gegangen. Vielmehr wird auch heute noch, wenigstens in Deutschland, das Ulcusproblem in der Regel nur von einem einzigen Gesichtspunkt aus beurteilt und danach eine mehr oder weniger schnelle Kritik über die anscheinend gegenteiligen Ansichten gefällt. Bei genauerer Überlegung stellt sich dann heraus, daß gar keine gegenteiligen Ansichten vorliegen, sondern daß die eine Ansicht nur für die Entstehung der Erosion bzw. des akuten Defekts, die andere dagegen nur für die Entstehung des chronischen Ulcus Gültigkeit hat. Nur durch gegenseitige Ergänzung der beiden Betrachtungsweisen kann das klinische Gesamtproblem seine Klärung erfahren.

Wenn ich von Anfang an auf eine Auseinanderhaltung dieser beiden Fragen gedrängt habe, so geschah es aus der bekannten Erfahrung heraus, daß es so gut wie niemals gelang, künstlich beim Tier gesetzte Schleimhautdefekte des Magens zu einem wirklichen chronischen Geschwür werden zu lassen. Vielmehr trat fast ausnahmslos eine schnelle Überhäutung des künstlichen Defektes ein. Da wir nun den künstlichen Defekt der tierischen Schleimhaut mit der frischen Erosion der menschlichen Magenschleimhaut vergleichen dürfen, so war von vornherein zu erwarten, daß auch beim Menschen die Mehrzahl aller Erosionen zur Heilung gelangen würde. In der Tat sind die hämorrhagischen Erosionen der Magenschleimhaut so häufig, die eigentlichen chronischen Geschwürsbildungen aber so selten, daß man sich verwundert fragt, warum denn bei der großen Heilkraft der Magenschleimhaut überhaupt noch Geschwüre entstehen, warum nicht alle Erosionen der Magenschleimhaut zur Heilung gelangen (siehe auch Nicolaysen). Aus dieser Überlegung heraus ergibt sich eine doppelte Fragestellung:

1. Wie entstehen die spontanen hämorrhagischen Erosionen der Magenschleimhaut?
2. Welche besonderen Bedingungen sind es, daß ausnahmsweise hämorrhagische Erosionen zu echten chronischen Geschwürsbildungen werden?

Diese Zweiteilung der Fragen scheint mir um so mehr berechtigt, als wir bei etwaiger verschiedener Genese der Erosionen und des chronischen Ulcus auch prophylaktisch und therapeutisch verschieden vorgehen müssen.

So wäre es denkbar, daß wir zwar die Entstehung der Erosion nicht hindern könnten, wohl aber ihre Umwandlung in ein chronisches Geschwür zu vermeiden lernten. Natürlich muß es unser Bestreben sein, auch die Entstehung der Erosionen zu verhüten, da sich ja aus ihnen, wie wir sehen werden, die Geschwüre erst entwickeln. Aber die Phase der Erosionsbildung und die Phase der Geschwürsbildung vollzieht sich unter ganz verschiedenen Bedingungen.

Ich brauche auf die verschiedenen Theorien über die Entstehung der chronischen Geschwüre nicht einzugehen. Vor allem fallen die Theorien über eine schlechte Ernährung der Magenschleimhaut bei Anämischen, über einen mangelnden Gehalt des Gewebes an Antipepsin als Ursache der Erosion und des Geschwürs deswegen fort, weil wir heute mit großer Sicherheit sagen können, daß so gut wie alle chronischen Geschwüre aus einer ursprünglichen Erosion entstehen. Es ist aber nicht verständlich, warum eine allgemeine mangelhafte Ernährung der Schleimhaut oder ein Mangel an Antipepsin (Katzenstein) gerade ausgerechnet an bestimmten Stellen der Magenschleim-

haut zur Erosionbildung fühern soll[1]). Wenn wir und andere Forscher, wie der Norweger Nicolaysen, diese Theorieen ablehnen, so werden wir uns um so mehr mit der Frage zu beschäftigen haben, wodurch denn nun eigentlich die Erosionen des Magens entstehen. Unter Erosion des Magens verstehen wir einen frischen Substanzverlust der Schleimhaut, gleichgültig, ob er durch Zerfall einer umschriebenen Nekrose derselben oder durch hämorrhagische Infarzierung der Schleimhaut mit sekundärer Verdauung entstanden sein mag. Das Charakteristische für die Erosion ist der mehr oder weniger akute Substanzverlust und die Beschränkung auf die Mucosa bzw. die obersten Schichten der Submucosa. Im letzteren Falle können wir auch vom akuten Geschwür reden. Eine scharfe Grenze zwischen akuter Erosion und akutem Geschwür besteht nicht. Im weiteren Verlauf dieser Abhandlung soll unter Erosion auch das akute Geschwür miteinbegriffen sein. Die eigentliche Muskulatur wird von der Erosion seltener betroffen. Nur ganz ausnahmsweise kommen tiefer greifende, anscheinend sogar perforierende akute Substanzverluste vor. Diese ganz seltenen Fälle sind aber zu wenig untersucht, als daß wir uns ein Urteil darüber bilden können.

Wenn nun die Erosion durch einen akuten Verdauungsprozeß aus einer anämischen Nekrose oder einem hämorrhagischen Infarkt der Schleimhaut hervorgeht, so erhebt sich die weitere Frage, wie denn nun diese Veränderungen der Schleimhaut zustande kommen. Hierüber gibt es zurzeit fünf Theorien, die ich kurz aufzählen will:

1. die Entzündungstheorie,
2. die Theorie der Schleimhautversprengungen,
3. die nervös-spastische Theorie,
4. die Theorie der Zirkulationsstörungen,
5. die mechanische Theorie.

Von diesen Theorien hat bald die eine, bald die andere eine vorherrschende Stellung eingenommen. Ursprünglich stand die Theorie der Zirkulationsstörungen im Vordergrund, wie sie von Virchow und Hauser begründet worden war. Sie wurde, unter dem Einflusse unserer besseren Kenntnisse vom vegetativen Nervensystem, mehr und mehr durch die spastische Theorie verdrängt, welche besonders von Talma, Zironi, Bergmann und seinem Schüler Westphal vertreten wird. In neuester Zeit endlich tritt die Entzündungstheorie unter Führung von Moszkowicz und Konjetzny mit dem Anspruch hervor, ihrerseits die Erosionsbildung am besten erklären zu können. Ich halte es für das beste, gleich mit dieser letztgenannten Theorie zu

1) Daher können auch die Arbeiten von K. Migayama, H. Murai und M. Terada über Iso- und Autogastrolysine nicht als entscheidend angesehen werden (Jap. Path. Ges. 1922, S. 120.)

beginnen. Es ist zweifellos richtig, wie die genannten Autoren behaupten, daß in den sogenannten Ulcusmägen allerlei Erscheinungen der sogenannten chronischen Gastritis, insbesondere die verschiedenartigsten Atypien der Magenschleimhaut gefunden werden. So haben schon ältere Autoren, wie Adolph Schmidt und Kokubo auf das häufige Vorkommen sogenannter Darmdrüsen in der Magenschleimhaut hingewiesen. Das Vorkommen solcher Drüsen hat von jeher die Aufmerksamkeit der Forscher auf sich gezogen. Manche Autoren glaubten, in solchen veränderten Schleimhautpartien eine besondere Disposition zur Erosions- oder gar Geschwürsbildung erblicken zu müssen, insofern derartig veränderte Magenschleimhautinseln eine geringere Widerstandskraft gegenüber dem Magensaft besitzen sollten.

Leider sind wir über die normale Histologie der menschlichen Magenschleimhaut noch keineswegs so genau unterrichtet, wie es wünschenswert wäre. Gerade in letzter Zeit sind in Deutschland und Deutsch-Österreich eine ganze Anzahl Arbeiten über die menschliche Magenschleimhaut erschienen. Von ihnen nenne ich diejenigen von Stoerk, Paschkis und Orator, Oshikawa, Moszkowicz und Konjetzny. Ich selbst habe mich bemüht, mit Oshikawa zusammen zunächst am Hundemagen und dann an möglichst gesunden Menschenmägen die Verhältnisse klarzulegen. Bekannt ist ja die gewöhnliche Einteilung der Magenschleimhaut in eine Cardiazone, Funduszone und Pyloruszone. Daß diese Pylorusdrüsenzone an der kleinen Curvatur sehr viel weiter cardiawärts reicht als an der großen, ist ebenfalls bekannt. Man möchte sagen, daß sie dem Ausstrahlungsgebiet der später noch zu besprechenden Magenstraße entspricht. Auch wußte man bereits früher, daß die Grenze zwischen Pylorusdrüsen und Fundusdrüsen keine ganz scharfe ist. Man hat diese Zone der Vermischung von Pylorusdrüsen und Fundusdrüsen als Intermediärzone bezeichnet. Bekanntlich sind die Pylorusdrüsen durch ihre eigentümlich hellen, die Schleimreaktion gebenden Epithelien ausgezeichnet, während wir an den Fundusdrüsen die sich dunkler färbenden Hauptzellen und die grobgekörnten Belegzellen unterscheiden. Die neueren Untersuchungen von Oshikawa haben aber gezeigt, daß es, wie schon Ellinger für den Hund nachgewiesen hat, noch eine dritte Art von Drüsen gibt, welche den Namen der Intermediärdrüsen erhalten sollten. Das sind Drüsen, welche der Hauptzellen so gut wie ganz entbehren, dagegen Belegzellen in wechselnder Zahl besitzen, im wesentlichen aber aus Epithelien aufgebaut sind, die den Pyloruszellen gleichen, aber doch nicht mit ihnen identisch sind, sondern eine besondere Art von Epithelien, sogenannte Intermediär- oder Nebenzellen darstellen. Der Übergang der Intermediärdrüsen in die echten Fundusdrüsen erfolgt ganz allmählich. Immerhin muß man von jetzt ab im normalen Hunde-

und Menschenmagen statt der bisherigen Dreiteilung eine Vierteilung vornehmen, nämlich die Zone der Pylorusdrüsen, welche im wesentlichen auf den Pyloruskanal beschränkt ist, die Intermediärdrüsen, welche das Gebiet des Infundibulum umfassen, die Fundusdrüsen, welche die Hauptmasse des Corpus einnehmen, und endlich die Zone der Cardiadrüsen am Cardiagebiet. Bei dieser bunten Beschaffenheit der Magenschleimhaut und bei der Tatsache, daß an der kleinen Curvatur die Grenzen ganz anders verlaufen wie an der großen Curvatur, erscheint die Möglichkeit von Versprengungen der einen in die andere Schleimhautart sehr wohl gegeben. In der Tat haben Untersuchungen von Oshikawa gezeigt, daß gerade an der kleinen Curvatur Intermediärdrüsen oder sogar Pylorusdrüsen bis weit hinauf in das Corpusgebiet gefunden werden können, und zwar gerade in der Umgebung von Magengeschwüren. Der Gedanke liegt natürlich nahe, daß solche abnormen Einsprengungen von Pylorus- oder Vestibulumschleimhaut in die Corpusschleimhaut eine Disposition zur Geschwürsbildung abgeben könnten. Ich glaube jedoch, daß diese Annahme falsch ist. Die Erfahrung hat immer wieder gezeigt, daß normale Magenschleimhaut, gleichgültig wie sie gebaut ist, nicht von dem gewöhnlichen Magensaft angegriffen wird. Man könnte höchstens sagen, daß bei dem normalen Transport der Speisen aus dem Fundusteil durch den Vestibulumteil und den Pyloruskanal eine langsame Dämpfung der wirksamen Fundussäfte stattfindet, ehe der Pyloruskanal erreicht ist, während diese Wirkung auf solche in den Corpus versprengte Pylorusschleimhautinseln eine viel intensivere sein müßte. Man muß aber mit solchen Schlußfolgerungen sehr vorsichtig sein, weil wir nicht wissen, wie weit solche abnormen Drüsenbildungen erst unter dem Reiz des Geschwürs selbst entstanden sind. Damit komme ich auf die Anwesenheit von Darmdrüsen in der Magenschleimhaut zurück. Sie finden sich so häufig in Mägen mit chronischem Magengeschwür und mit chronischer Gastritis überhaupt, daß man auch in ihnen eine gewisse Disposition zur Erosions- oder Geschwürsbildung hat sehen wollen. Die Frage ist aber auch hier, wie weit diese Darmdrüsenbildungen etwas Primäres sind und wie weit sie nicht etwa die Folge oberflächlicher Erosionsbildungen darstellen. Während man früher annahm, daß diese Darmdrüsen zum Teil physiologische Versprengungen, zum Teil pathologische metaplastische Prozesse darstellen, die sich hauptsächlich durch Einwanderung der Darmepithelien innerhalb der Furchen des Magenreliefs entwickelten, ist man neuerdings zu der Anschauung gekommen, daß die Mehrzahl dieser Bildungen atypische Ausheilungsprozesse entzündlicher Erosionen wären. Besonders Moszkowicz hat das häufige Zusammentreffen von kleinen Schleimhauterosionen und Darmdrüsenbildungen betont. Da beide gerade bei chronischer Gastritis

und diese wieder bei chronischem Ulcus ventriculi vorkommen, so sieht Moszkowicz in den entzündlichen Erosionen chronisch-gastritisch veränderter Mägen die Hauptquelle des Magengeschwürs. Ich will die Tatsachen in keiner Weise bezweifeln, um so weniger als ich durch Kokubo selbst auf die Häufigkeit der Darmdrüsenbildungen in Mägen mit Magenulcera habe hinweisen können. Aber die Frage ist auch hier wieder, was das Primäre und was das Sekundäre ist. Chronisch-entzündliche Veränderungen der Mägen sind etwas außerordentlich Häufiges. Sie mögen gelegentlich zu Erosionsbildungen führen. Umgekehrt kann aber ein chronisches Ulcus mit seinen vielfachen sekundär bedingten Magenstörungen von sich aus das Bild einer chronischen Gastritis hervorrufen. Daß es dabei auch unter dem Einfluß der gestörten Magenfunktion zu allerlei oberflächlichen Erosionsbildungen kommen kann, ist zu verstehen. Ich würde diesen entzündlichen Erosionsbildungen und den Darmdrüsenbildungen eine größere Bedeutung zuschreiben, wenn sie sich nicht auch beim Magenkrebs fänden (Kokubo), bei welchem wir doch eine echte Ulcusbildung nur sehr selten beobachten. Also scheint mir der Schluß gerechtfertigt, daß die verschiedenen Atypien der Magenschleimhaut und die verschiedenen entzündlichen Veränderungen und Erosionen mit dem speziellen Magenulcus nichts zu tun haben, sondern vielmehr die Folge der verschiedensten Erkrankungen des Magens sind. Damit will ich nicht leugnen, daß unter besonderen Bedingungen auch entzündliche Veränderungen der Schleimhaut zur Erosionbildung und schließlich Geschwürsbildung führen können. Ja, es gibt bestimmte, wenn auch seltene Formen von Erosionen und Geschwüren, welche sicherlich infektiöser Natur sind. Dazu gehören vor allem die Schimmelpilzgeschwüre der Magenschleimhaut, wie sie ja wiederholt in der Literatur beschrieben sind. Ebenso würden hierher die tuberkulösen und andere spezifische Geschwüre zu rechnen sein, soweit die Infektion von der Schleimhautoberfläche her erfolgt. Da es sich hier aber um seltene Erkrankungsformen handelt, kommen sie für unser Thema nicht in Betracht.

Die bekannte Tatsache, daß die Schleimhauterosionen, besonders die multipel auftretenden, einen ganz frischen Charakter zeigen, weist schon darauf hin, daß andere Momente, als ein chronischer Katarrh, die Hauptrolle spielen müssen. Als solche sind in letzter Zeit vor allem nervös-spastische Einflüsse genannt worden. Ehe wir auf diese wichtige Frage eingehen, muß ich hier hervorheben, daß der Begriff Erosion kein einheitlicher ist. Gerade die Untersuchungen der letzten Jahre haben wieder gezeigt, daß man, sowohl der Größe wie dem Sitze nach, zweierlei verschiedene Erosionen unterscheiden muß, wie das auch bereits Langerhans getan hat. In neuerer Zeit hat besonders Katayama darauf hingewiesen. Ich selbst kann aus

eigener Erfahrung diese verschiedenen Angaben nur bestätigen. Der eine Teil der hämorrhagischen Erosion stellt die sogenannten Stigmata Benekes dar. Diese sind so gut wie regelmäßig in dem Corpusteil, vorwiegend in dem Gebiet der großen Kurvatur lokalisiert (Fig. 19). Es ist also eine sehr große Fläche der Magenschleimhaut, die von ihnen bedeckt wird. Sie können mehr oder weniger dicht stehen, so daß zahllose Erosionen gefunden werden. Sie sind meist von Stecknadelkopfgröße oder ein wenig größer, erreichen nur ausnahmsweise einen größeren Durchmesser. In der Regel sind sie blutgefärbt und zeigen einen zentralen Substanzverlust. Bei Neugeborenen in den ersten Lebenstagen sind diese Substanzverluste nicht rötlich, sondern noch deutlich ikterisch gefärbt, wegen des gleichzeitig bestehenden Ikterus neonatorum. Da man den Hauptteil des Magenkörpers auch als Fundus bezeichnet, so könnte man diese Erosionen auch als Funduserosionen bezeichnen.



Fig. 19. Sog. Funduserosionen.

Ihnen steht nun eine andere Art von Erosionen gegenüber, die sich durch ihre relative Größe und die Art ihrer Lokalisation von den sogenannten Stigmata unterscheiden läßt. Diese hämorrhagischen Erosionen erreichen Linsengröße und darüber, sie treten nur in geringer Zahl auf und sind im wesentlichen auf das Faltensystem der Magenstraße (Fig. 20) und ihrer Ausläufer im Pyloruskanal (Fig. 21) beschränkt. Die mikroskopische Untersuchung zeigt, daß gerade diese hämorrhagischen Erosionen nicht nur ihrer Fläche, sondern auch ihrer Tiefe nach einen größeren Umfang erreichen, als die Funduserosionen. Mit Recht hat daher Katayama im Anschluß an Orth sie als hämorrhagische Geschwüre den hämorrhagischen Erosionen im engeren Sinne gegenübergestellt. Wenn man die Bezeichnung Geschwüre anwendet, muß man nur im Auge behalten, daß es sich um ganz akute Zerstörungen der Schleimhaut, um die allerfrühesten Stadien der Geschwürs-

bildungen handelt, die mit dem eigentlichen Ulcus chronicum nicht verwechselt werden dürfen. Sie stellen vielleicht das Anfangsstadium eines Ulcus chronicum dar, gehen aber nur unter besonderen Bedingungen in ein solches über, wie wir nachher noch hören werden. Man könnte diese zweite Form von Erosionen als die Erosionen des Magenstraßengebietes bezeichnen.



Fig. 20. Erosionen der Magenstraße.

Diese beiden Formen von Erosionen werden in der Literatur noch immer als gleichbedeutend angesehen, obwohl es keinem Zweifel unterliegt, daß sie sowohl genetisch, wie auch in ihrer weiteren Entwicklung ganz verschieden zu beurteilen sind.

Die Funduserosionen finden sich in allen Lebensaltern. Sie sind ganz besonders im Säuglingsalter häufig, werden beim Erwachsenen aber auch nach allen möglichen Bauchoperationen, bei meningitischen Reizungen, bei Hirntumoren usw. beobachtet. Gerade für ihre Entstehung ist in neuester Zeit eine spastische Beeinflussung der Gefäße oder der Magenwand in Anspruch genommen worden. So haben vor allem Beneke und seine Schüler Nagamori und Kobayashi sowie Schmincke einen nervös bedingten arteriellen Gefäßkrampf für die Entstehung der kleinen anämischen Schleimhautnekrosen verantwortlich gemacht. Diese sollen dann später durchblutet werden und so das Bild der hämorrhagischen Erosion entstehen. Auch



Fig. 21. Erosionen des Pyloruskanals.

Ricker glaubt an nervös bedingte Zirkulationsstörungen der Schleimhaut. Von anderer Seite, insbesondere von v. Lichtenbelt wurde eine krampfartige Kontraktion der Muscularis mucosae als Ursache der Arterienabklemmung und der anämischen Nekrose bezeichnet. Der Hinweis von v. Bergmann, daß sich Magengeschwüre gerade bei Vagosympathikotonikern finden, und die von ihm aufgestellte spasmogene Theorie des Magenulcus hat zur erneuten experimentellen Untersuchung über die Entstehung hämorrhagischer Erosionen Veranlassung gegeben. Hier wären vor allem die Arbeiten von Westphal, Murata, Nicolaysen, Häller und Hayashi zu nennen. Während Häller mehr in allgemeinen Ernährungs- und Zirkulationsstörungen die Ursache für die Entstehung der Funduserosionen sieht, haben die übrigen Autoren schlagende Beweise für die spasmogene Theorie erbracht. Sie konnten vor allem durch Anwendung des Polykarpins, des Muscaris, des Pikrotoxins typische Erosionen erzeugen. Da hier irgendwelche Gefäßkrampf erzeugende Einflüsse nicht in Frage kommen, außerdem die heftigen Krämpfe des Magens röntgenologisch und mit bloßem Auge verfolgt werden konnten, so bleibt keine andere Schlußfolgerung übrig, als daß hier in der Tat durch die krampfartige starke Kontraktion der Muskulatur eine Abknickung der Gefäße und damit eine umschriebene Anämie mit nachfolgender Durchblutung oder eine lokale Stauung zustande gekommen ist. Hayashi konnte ähnliche, spastisch bedingte Erosionen bei anaphylaktisch gemachten Tieren erzeugen. Bei diesen Untersuchungen Muratas und Hayashis fiel nun vor allem auf, daß ein Teil der Erosionen blutig, ein anderer Teil nicht blutig gefärbt war. Die ersteren saßen hauptsächlich im Fundusgebiet, die letzteren vorwiegend im Gebiet der Magenstraße. Es zeigen sich also auch hier beim Tiere gewisse Verschiedenheiten zwischen den beiden Arten von Erosionen. Auch ist auffallend, daß bei gewissen Versuchsserien nur der Fundusteil von den Erosionen betroffen wird[1]). Es müssen also besondere Bedingungen sein, welche bald die Erosionsbildung am Fundus, bald diejenigen an der Magenstraße begünstigen. Diese Verschiedenheit läßt sich wohl nur so erklären, daß die beiden verschiedenen Magenabschnitte durch die spastischen Reize verschieden stark in Anspruch genommen werden, so daß die Funduserosionen sehr viel häufiger auftreten, wie die Erosionen der Magenstraße. Auch beim Menschen sehen wir ja beide Arten von Erosionen isoliert für sich entstehen. Ja, die Kombination beider ist sogar etwas Seltenes; auch hieraus muß man auf eine gewisse Verschiedenheit der Entstehung schließen. Einen genaueren Einblick in diese Ver-

1) So fand auch Sh. Ejima bei intravenöser Injektion des Habugiftes Erosionen nur dort, wo sich Belegzellen nachweisen ließen. (Jap. Path. Ges., 1918, S. 108.)

hältnisse werden wir erst bekommen, wenn wir das Nervensystem des Magens besser kennen (Perman, Brandt).

Da im großen und ganzen der Fundusteil des Magens bei den spastischen Kontraktionen stärker beeinflußt wird, ist das häufige Vorkommen der Erosionen in ihm verständlich. Daß sie in der Regel durchblutet sind, beruht vielleicht darauf, daß der Fundusteil des Magens überhaupt blutreicher ist und demgemäß bei heftigen Kontraktionen nicht nur arterielle, sondern auch venöse Kompressionen stattfinden, welche zu venösen Stauungen und Blutungen Veranlassung geben. Eine solche Möglichkeit wird auch von Murata zugegeben.

Damit kommen wir zu der Frage, ob nicht gewisse mechanische Zirkulationsstörungen bei der Entstehung dieser Funduserosionen wenigstens eine unterstützende Rolle spielen. Schon Virchow hat darauf hingewiesen, daß diese Erosionen auffallend häufig im Anschluß an vorausgegangene Würge- und Brechbewegungen gefunden werden. Dann verstehen wir auch das häufige Vorkommen von Funduserosionen bei Säuglingen bzw. nach peritonitischen und meningitischen Reizungen oder nach Bauchhöhlenoperationen überhaupt. Ich kann mich der Ansicht von Virchow über die große Bedeutung des Brechaktes für die Entstehung der Funduserosionen nur anschließen. Zweifellos wird der Brechakt von einer Hyperämie der Bauchorgane und besonders des Magens begleitet, besser gesagt, eingeleitet. Dann folgt die Kompression des Bauchinhalts durch die Bauchwandmuskulatur, und endlich die lebhafte Kontraktion des Magens selbst, welche den Inhalt desselben herausschleudert, wie wir das aus den Untersuchungen von Klee wissen. Dabei ist der Pyloruskanal fest geschlossen, während der Fundusteil die Brechbewegungen ausübt. Es kommen hier also zwei Momente, die Blutüberfüllung und die krampfhafte Kontraktion, zusammen, um eine meines Erachtens im wesentlichen venöse Stauungshyperämie und venöse Stauungsblutung auf der Höhe der Faltensysteme zu erzeugen. Daß tatsächlich die venöse Stauungshyperämie als solche zu typischen Hämorrhagien und hämorrhagischen Erosionen führen kann, ist durch Versuche von Hagemann, insbesondere aber durch die Unterbindungsversuche von Yano beim Kaninchen gezeigt worden. Wenn ich für die Funduserosionen in erster Linie die venöse Stauung, insbesondere bei den Würgebewegungen und beim Brechakt verantwortlich mache, so will ich damit nicht sagen, daß nicht auch arteriell bedingte anämische Nekrosen der Fundusschleimhaut, besonders bei krampfartigen Zuständen des Magens entstehen können. Obwohl diese Funduserosionen für die Pathogenese des eigentlichen Ulcus ventriculi, wie wir noch hören werden, keine Rolle spielen, so muß ich doch kurz erwähnen, daß man gerade für ihre Entstehung noch andere zirkulatorische Störungen, insbesondere embolischer Natur verantwortlich gemacht

die Gerinnung – coagulation

dehnbar ist – ? stretchable.

schichtung
in sich geschichtet. die Schicht – layer
Oberfläche.

Spore von filzig drein finden

sicher gestellt — established (?)

kommt zu dem Schluss (der)

entstehen

überladung vorgang

angeordnet.

Klapper

Klammer

ungeheure – monstrous

hervorrufen – produce

Entstehung – origin. origination

Schaffen

Aufbau – erection

erzeugen.

Balke – trabecula

herbeiführen

hat. So hat vor allem v. Eiselsberg geglaubt, die nach Bauchhöhlenoperationen eintretenden Funduserosionen auf rückläufige Embolien von den Venae epiploicae in die Coronarvenen hinein erklären zu müssen. Doch haben die Nachuntersucher keine solchen Embolien feststellen können. Dagegen sind arterielle Embolien mit sekundären Schleimhautnekrosen und Blutungen bei der sogenannten Fettembolie durch Schridde sichergestellt. Durch arterielle Lycopodiuminjektionen konnten J. Honda und K. Nasanaki Erosionen, bei gleichzeitiger Venenunterbindung Geschwüre (sogar im Isthmus) erzeugen (Jap. Path. Ges., 1923, S. 128).

Viel wichtiger als die Pathogenese der Funduserosionen ist aber für uns diejenige der Erosionen in der Magenstraße, denn aus ihnen entwickeln sich die späteren chronischen Geschwüre. Wie ich schon vorhin hervorhob, ist es den Autoren viel leichter gelungen, durch Anwendung spastischer Mittel Funduserosionen als Erosionen der Magenstraße zu erzeugen. So konnte Murata überhaupt keine Erosionen in der Magenstraße finden. Jedenfalls nimmt die Magenstraße eine besondere Stellung in dieser Beziehung ein. Da wir vor allem durch die Untersuchungen von Forsell, Elze und Bauer wissen, daß sie ihr eigenes Muskelsystem besitzt, so erscheinen uns selbständige Kontraktionen des Magenstraßengebietes nicht so unverständlich. Es wäre denkbar, daß spastische Schleimhautnekrosen vor allem dann eintreten, wenn die Magenstraße von dem Spasmus besonders betroffen wird. Auffallend ist aber, daß diese Erosionen der Magenstraße, ähnlich wie beim Menschen, auch im Tierexperiment in der Regel größer zu sein pflegen als in der Fundusschleimhaut. Das kann natürlich nur auf einer besonderen Gefäßversorgung des Magenstraßengebietes beruhen. Es zeigt nun schon die gewöhnliche Betrachtung des Magens, daß die kleine Kurvatur eine ganz andere Gefäßversorgung besitzt als die große. Richtiger würde man sagen das Magenstraßengebiet und der Fundus. Im Fundusgebiet treten die Arterienäste der Arteria gastroepiploica dextra et sinistra sehr schnell in die Magenwand ein, um sich dort zu verästeln. Diese Fundusgebiete erhalten aber auch Blut aus den Seitenästen der Arteria coronaria sinistra. Diese treten aber nicht an der Kurvatur, sondern ziemlich entfernt davon, nämlich an der Grenze von Magenstraße und Fundusgebiet, in die Magenwand ein. Es wird also das Fundusgebiet von beiden Seiten, die Magenstraße dagegen nur von den rückläufigen Ästen der Arteria coronaria sinistra bzw. dextra ernährt. Hierauf hat besonders Nagayo[1]) hingewiesen, indem er durch Farbstoffinjektion die genaueren Verhältnisse darlegte. Ferner ist bemerkens-

---

1) M. Nagayo, Jap. Path. Ges., 1914, S. 49.

wert, daß, wie ich wiederholt hervorgehoben, die Grenze des Pyloruskanals gegenüber dem übrigen Magen durch das Anastomosengebiet der rechten und linken Coronararterie gekennzeichnet ist. Hier wird also, vom Standpunkt der Gefäßversorgung aus, eine besonders große Disposition zu anämischen Herdbildungen bestehen müssen. Die von Dr. Yano ausgeführten Unterbindungsversuche beim Kaninchen haben in der Tat gezeigt, daß alle Unterbindungen im Gebiet der Gastroepiploicae gar keinen Einfluß auf die Fundusschleimhaut erkennen lassen, daß dagegen Unterbindungen der rechten und der linken Coronararterie oder gar die Unterbindung beider Gefäße zu umschriebenen Ernährungsstörungen der Schleimhaut der Magenstraße führen, wie man am besten durch nachträgliche intravenöse Einspritzung vital färbender Farbstoffe nachweisen kann. Es bleiben dann die zu der unterbundenen Arterie gehörenden Schleimhautbezirke mehr oder weniger ungefärbt. Da diese ungefärbten Schleimhautbezirke in größerem Umfange den sonst zu beobachtenden hämorrhagischen Geschwüren der Magenstraße entsprechen, so unterliegt es wohl keinem Zweifel, daß auch beim Menschen arterielle Gefäßsperren eine besondere Rolle bei der Entstehung dieser Veränderungen in der Magenstraße spielen müssen. Ich habe früher geglaubt, auch für diese Erosionen des Magenstraßengebietes venöse Rückstauungen in ähnlicher Weise verantwortlich machen zu müssen, wie für die Funduserosionen. Die experimentellen Beobachtungen aber sprechen dafür, daß die von mir übrigens niemals geleugnete arterielle Bedingtheit der Erosionen hier eine größere Rolle spielt als die venöse. Es fragt sich nur, wodurch diese arteriellen Sperrungen vorübergehender Natur bedingt sind. Hier können natürlich, wie vorhin schon ausgeführt, besondere Spasmen der Magenstraße eine Rolle spielen. Die eigentümliche Bevorzugung des sogenannten Isthmusgebietes auf seiten der Erosionen würde mit solchen Spasmen sehr wohl in Einklang zu bringen sein. Ich habe solche lokalen Spasmen als Isthmusbildung besonders hervorgehoben. Sie sind sozusagen physiologischer Natur, können aber natürlich pathologische Steigerungen erfahren. Da die spastischen Isthmusbildungen bald eng beschränkt, bald weit ausgebreitet sind, so würden auch die so häufigen Befunde reihenförmig angeordneter Erosionen auf der Höhe der Längsfalten der Magenstraße ihre Erklärung finden. Da nämlich die in die Magenwand eintretenden Seitenäste der linken Coronararterie segmentär angeordnet sind, so würden bei krampfartigen Zuständen der Magenstraße gerade die Grenzgebiete zwischen den einzelnen Segmenten besonders gefährdet sein.

Es fragt sich nun, wie weit mit der spastischen Theorie alle Erosionen der Magenstraße erklärt werden können. Man muß natürlich daran denken, daß nicht nur indirekt durch Magenspasmen

hervorgerufene Abknickungen der Arterien eine Rolle spielen können, sondern auch direkt hervorgerufene Verlegungen des arteriellen Blutzuflusses. Hier kämen in erster Linie embolische Verstopfungen und dann Wanderkrankungen der Gefäße, besonders arteriosklerotischer Natur, in Betracht. Ich habe mich schon früher gegen eine wesentliche Bedeutung dieser Momente ausgesprochen. Zweifellos kommen embolisch entstandene Erosionsbildungen des Magens vor, aber sie sind äußerst selten. Etwas häufiger sind atherosklerotische Erkrankungen der Gefäße mit sekundären Schleimhautveränderungen. Aber auch sie sind selten. In der Regel entstehen ja die Magenerosionen und Magengeschwüre im jugendlichen und mittleren Alter, wo von einer Arteriosklerose der Magengefäße noch nicht gesprochen werden kann. Gewöhnlich sind die etwa gefundenen Gefäßwandveränderungen als solche sekundärer Natur, als durch das chronische Geschwür selbst erst entstanden anzusehen. So bleibt schließlich nur noch eine spastische Kontraktion der Gefäße übrig. Ich halte es keineswegs für ausgeschlossen, daß solche Gefäßspasmen auch am Magen vorkommen und an den besonders disponierten Stellen zu anämischen Nekrosen führen. Freilich fehlen noch die experimentellen Beweise dafür. Jedenfalls aber dürfen wir annehmen, daß spastischen Zuständen an der Magenwand oder an Magengefäßen eine besondere Rolle in der Entstehung der Erosionen der Magenstraße zukommt.

Es bliebe noch übrig, der rein mechanisch bedingten Verletzung der Schleimhaut zu gedenken. Daß hier die Magenstraße durch die eingeführte Magensonde oder das Gastroskop besonders leicht verletzt werden kann, daß auch Ätzungsgeschwüre und Schädigungen durch heiße Speisen (Deckert) sich besonders in der Magenstraße lokalisieren werden, ist selbstverständlich. Auch hier handelt es sich um so seltene Vorkommnisse, daß sie bei einer Erörterung der Pathogenese der spontan entstehenden Erosionen ganz außer acht gelassen werden können.

Fassen wir das Gesagte zusammen, so können wir sagen, daß man zweierlei Formen von Erosionen unterscheiden muß: die Funduserosionen und die Erosionen der Magenstraße. Beide verdanken sehr verschiedenen Bedingungen ihre Entstehung, doch spielen infektiöse, infektiös-toxische und mechanische Momente bei keiner der beiden Arten eine überragende Rolle. Wohl aber stellen Zirkulationsstörungen die wichtigste Quelle dar. Diese können entweder direkt bedingt sein oder indirekt durch Spasmen der Magenmuskulatur. Bei den Funduserosionen spielen die venösen Rückstauungen und die krampfartigen Bewegungen beim Brechakt eine besondere Rolle. Bei den Erosionen der Magenstraße sind es anscheinend besondere spastische Zustände an der Magenstraße selbst oder arterielle Gefäßsperren, seien

sie spastischer, embolischer oder arteriosklerotischer Natur, welche die Schleimhautnekrose hervorrufen. Aus meinen Ausführungen geht daher hervor, welche große Bedeutung den spastischen Zuständen im Gebiet des Magens und der Magengefäße für die Entstehung der Erosionen, gerade im Gebiet der Magenstraße, zukommt. Ich habe meinerseits die Bedeutung der spastischen Theorie nach dieser Richtung stets anerkannt, wobei ich allerdings für die Funduserosionen den rein mechanisch bedingten Zirkulationsstörungen eine noch größere Rolle zuweisen muß.



Fig. 22. Ulcera in der Magenstraße.

Ganz anders aber liegen die Verhältnisse, wenn wir uns nun der zweiten Hauptfrage zuwenden, nämlich derjenigen, wie denn nun aus den Erosionen das chronische Magengeschwür entsteht.

Man hat mich fälschlicherweise als einen einseitigen Vertreter der mechanischen Theorie, richtiger gesagt, der mechanisch-funktionellen Theorie der Pathogenese des Magengeschwürs bezeichnet. Man hat dabei immer übersehen, daß sich meine Ausführungen ausschließlich mit dem Problem der Umwandlung der Magenerosion in das Magenulcus beschäftigen, nicht dagegen mit der Entstehung der Magenerosion an sich. Solange man diese beiden Fragen durcheinander wirft, wird der Streit ewig dauern. Denn das, was für die Entstehung der Erosionen richtig ist, kann für die zweite Phase, die Umwandlungsphase der Erosion in das Geschwür falsch sein, und was für die zweite Phase als richtig gilt, braucht keine Bedeutung für die erste Phase zu besitzen. Es ist eine bekannte Tatsache, daß sich die chronischen Magengeschwüre so gut wie ausnahmslos im Gebiet der Magenstraße finden (Fig. 22). Wenn ich also mit meinen Arbeiten nur noch einmal auf diese Tatsache hätte hinweisen wollen, so wäre das ein überflüssiges Beginnen gewesen. Es galt vielmehr, die Entwicklung des ganzen chronischen Magengeschwürs, seine Entstehung aus der Erosion, seine Formbildung, seine Lokalisation aus dem anatomisch-funktionellen Aufbau der Magenstraße heraus zu erklären.

Solche Versuche sind schon mehrfach unternommen worden. Ich verweise hier besonders auf die Arbeiten von A. Schmidt und Bloch, welche auf die geringe Verschieblichkeit der Schleimhaut im Gebiet der kleinen Kurvatur hinwiesen. Ich glaube aber, daß damit das Problem nicht erschöpft ist, sondern daß man die Gesamtstruktur der Magenstraße in Betracht ziehen muß, wenn man ein richtiges Bild der anatomischen und klinischen Befunde beim Magenulcus gewinnen will. Wie Ihnen allen bekannt, unterscheiden wir, besonders seit den gründlichen Untersuchungen von Forsell — auf die ältere Literatur kann ich hier nicht eingehen — an jedem Magen die Pars digestoria und Pars egestoria, welch letztere durch den Pyloruskanal charakterisiert ist. Die Pars digestoria besteht aus dem Fornix, Corpus und dem Vestibulum, welches eine Art Zwischenstück zwischen Corpus und Pyloruskanal darstellt und, wie ich schon früher hervorhob, durch seine besonderen Schleimhautdrüsen, wenn auch nicht scharf, von dem übrigen Corpus zu unterscheiden ist. Zwischen dem Infundibulum und den Hauptteilen des Corpus finden wir relativ häufig bei menschlichen Leichenmägen die sogenannte Magenenge von Forsell, die ich als Isthmus genauer beschrieben habe. Ich möchte ausdrücklich betonen, daß es sich hier nicht um eine anatomische, sondern um eine funktionelle Bildung handelt, die bald vorhanden ist, bald fehlen kann, bald nur einen kurzen, bald einen langen Abschnitt des Corpus betrifft, wie das aus den Bildern meiner Arbeit über den Engpaß des Magens am deutlichsten hervorgeht. Ich habe diesen Isthmus auch beim Hundemagen gefunden. Er stellt zweifellos eine Art Dauerspasmus eines bestimmten Magenabschnittes dar. Elze vor allem hat geglaubt, in ihm eine pathologische Bildung sehen zu müssen, welche vorwiegend unter dem Einfluß des Morphiums sich entwickelt. Ich muß diese Anschauung durchaus ablehnen, da in vielen meiner Fälle, auch bei dem Hund, kein Morphium gegeben war. Ob diese spastische Isthmusbildung eine wirklich physiologische ist, läßt sich vorläufig nicht entscheiden. Die Röntgenbilder erlauben kein Urteil, weil es sich hier stets um eine breiige Nahrung handelt. Ich habe aber den Eindruck gewonnen, daß der Isthmus sich gerade bei gemischter Nahrung bildet und eine Art Trichter darstellt, durch welchen die im oberen Corpus schneller verdauten Inhaltsmassen mehr flüssiger Natur in das Vestibulum übergeleitet werden, um von dort aus durch die Kontraktion des Pyloruskanals herausbefördert zu werden. Diese Trichterform tritt uns sowohl bei der Ansicht von der Cardia her, wie vor allem auf einem Durchschnitt durch einen isthmisch verengten Magen deutlich entgegen. Ich hatte Gelegenheit, im Kriege ein sehr großes Material menschlicher Mägen relativ früh nach dem Tode zu fixieren. Ich konnte mich davon überzeugen, daß diese Isthmusform des Magens keine postmortale Erscheinung

ist, sondern schon vor dem Tode bestanden haben muß. Es ist eine durch den Tod fixierte intravitale Funktionsstellung des Magens. Sie läßt sich auch durch stärkeres Eingießen von Flüssigkeit in den betreffenden Magen nicht zum Verschwinden bringen; ebensowenig wie der spastische Verschluß des Pyloruskanals, den ich an fast allen Mägen feststellen konnte. Ich darf hier noch auf einige besondere Beobachtungen an diesen Leichenmägen hinweisen. Eine richtige Peristaltik habe ich nach dem Tode nicht mehr künstlich erzeugen können. Dagegen ließen sich bei Reizungen der Serosa regelmäßig ganz umschriebene Muskelkontraktionen auslösen, welche zu knorpelartigen Verdickung der Wand führten und längere Zeit, mehrere Sekunden lang bestehen blieben. Derartige Kontraktionen waren von



Fig. 23. Längsschnitt durch den Magen. *I* Fornix, *III—IV* Pyloruskanal. *a* Magenenge. Man vergleiche den gestreckten Verlauf der Falten an der kleinen Kurvatur mit dem stark gefältelten an der großen Kurvatur.

der Schleimhautseite aus nicht zu erzeugen. Die Oberfläche des Magens zeigte dabei eine von oral nach aboral zunehmende Empfindlichkeit; besonders empfindlich war der Pyloruskanal. Das ließ sich noch besser am Hundemagen zeigen. Welche Bedeutung diesen umschriebenen Muskelkontraktionen zukommt, kann ich nicht sagen. Sie sind jedenfalls sehr auffällig.

Auf einem Längsschnitt durch einen solchen Magen mit Isthmus läßt sich nun sehr schön ein deutlicher Unterschied im Schleimhautrelief der kleinen Kurvatur, d. h. der Magenstraße und der großen Kurvatur, d. h. des Fundus, zeigen (Fig. 23). An der kleinen Kurvatur verlaufen die Schleimhautfalten ganz gestreckt durch den Isthmus hindurch, wie wenn sie über die Biegungsstelle des Isthmus förmlich

hinweg gespannt wären. An der großen Kurvatur dagegen sind die Schleimhautfalten sehr deutlich mäanderartig zusammengezogen. Ebenso deutliche Bilder erhält man, wenn man einen fixierten Magen an der großen Kurvatur aufschneidet (Fig. 24). Man sieht dann sehr gut die meist durch vier Längsfalten begrenzte Magenstraße, welche sich fächerförmig ausstrahlend in den Pyloruskanal verliert, der ein spärliches unregelmäßiges Faltennetzwerk aufweist. Demgegenüber ist der übrige Teil des Magens, den man als Fundusteil bezeichnen darf, durch die



Fig. 24. Magenstraße mit ihren straffen Falten. Magenkörper mit stark geschlängelten Falten.



Fig. 25. Magen an der kleinen Kurvatur aufgeschnitten. Starke Schlängelung der Falten an der großen Kurvatur.

lebhafte Schlängelung und dichte Zusammenziehung seiner Faltensysteme charakterisiert. In gewissen Fällen sind auch die Farbenunterschiede zwischen der Magenstraße und dem Fundusteil sehr deutlich. Daraus geht ohne weiteres hervor, daß die Magenstraße nicht identisch ist mit der kleinen Kurvatur. Die Magenstraße im engeren Sinne reicht nur von der Cardia bis zum Beginn des Pyloruskanals, dann breitet sie sich flächenhaft aus und geht in den Pyloruskanal über. Man gewinnt durchaus den Eindruck, daß man die Magenstraße und den Pyloruskanal zusammen als eine Art funk-

tionelle Einheit auffassen muß, welcher gegenüber das übrige Magengebiet wieder eine Einheit darstellt. Man sieht darin noch die phylogenetischen Erinnerungen an die Füllungsstraße des Magens und den Drüsenabschnitt desselben (Bauer). Die Grenze der Magenstraße gegenüber dem übrigen Magen ist durch den Verlauf der Fibrae obliquae gekennzeichnet. Man könnte in ihnen einen förmlichen Absperrungsmuskel des Fundusteils des Magens von dem Magen selbst erblicken, wie das Bauer ausgeführt hat. Das Auffallende ist, daß bei zunehmender Kontraktion des Magens, solange derselbe seine geschlossene Form behält, in dem Hauptteil der Magenstraße, besonders im Isthmusgebiet stets längs gespannte Falten zu finden sind. Diese Längsspannung verschwindet nur dann, wenn der Magen noch lebensfrisch aufgeschnitten und dann erst fixiert wird. Dann kann sich auch die ihrer Stützpunkte beraubte Magenstraße noch weiter zusammenziehen, und das Längsfaltensystem geht in ein geschlängeltes Faltensystem über. Schneidet man umgekehrt einen fixierten Magen an der kleinen Kurvatur auf, so ist man überrascht über das bunte Faltengewirr, welches der Magenfundus darzubieten pflegt (Fig. 25).

Die Abschnürung der Magenstraße gegenüber dem übrigen Magen kann man auch an Querschnitten durch einen kontrahierten Magen gut erkennen. Man sieht dann, daß die Magenstraße oder jetzt — besser gesagt — die Magenrinne durch die bekannten vier Falten umgrenzt wird, während die Falten des Fundus unregelmäßig aneinanderliegen. Man gewinnt ganz den Eindruck, als wenn ein kontrahierter, d. h. mehr oder weniger leerer Magen die Säfte seines Fundusteils, d. h. also die spezifischen Verdauungssäfte in diese Magenrinne hinein ableitet, damit sie in dieser pyloruswärts fließen. Man hat gegen die besondere Stellung der Magenstraße gegenüber dem Fundus vor allem eingewendet, daß im Röntgenbilde eine solche allmähliche Eröffnung des Magens von der Magenrinne aus nicht festzustellen ist. Ich glaube, daß diese Einwendungen durch die Röntgenuntersuchungen der Wiener chirurg. Klinik widerlegt sind, indem gerade Orator (Mitteilungen aus den Grenzgebieten der Medizin und Chirurgie, Bd. 36, 1923, S. 725) auf diese Eröffnungsbilder hinweisen konnte. Es ist auch leicht zu verstehen, daß bei stärkerer Breiaufnahme das Faltensystem des Magens sich sehr schnell eröffnet, so daß diese Unterschiede nicht deutlich zu erkennen sind. Für die mehr oder weniger selbständige Natur der Magenstraße sprechen aber viel deutlicher als die Röntgenbilder die Ätzungsbilder, besonders mit Säuren, bei denen vielfach der geätzte Bezirk fast genau der Magenstraße entspricht.

Aus diesen Schilderungen geht wohl ohne weiteres hervor, daß das Schicksal eines Schleimhautsubstanzverlustes im

Fundusgebiet ein ganz anderes sein muß als eines solchen im Gebiet der Magenstraße. Hier größte Verschieblichkeit des Faltensystems, dort straffe Längsspannung, hier Entlastung von dem Magensaft, dort Aufnahme desselben als Leitungsrohr, hier kaum eine Beeinflussung der Konturlinie durch den Isthmus, dort eine förmliche Abknickung. So erscheint es von vornherein begreiflich, daß die Heilungstendenzen für einen irgendwie entstandenen Defekt, für eine sogenannte Erosion, im Fundusgebiet viel bessere sein müssen als im Gebiet der Magenstraße. Das war es, was ich von Anfang an unter der mechanisch-funktionellen Erklärung des Magengeschwürs verstand. Ich wollte darauf hinweisen, daß Substanzverluste in der Magenstraße in ganz anderer Weise klaffend gehalten werden, viel länger mit dem Magensaft in Berührung kommen und schließlich noch mechanisch



Fig. 26. Gewöhnliche Form des Magengeschwürs. Links kardialer Rand, über das Geschwür hinübergeschoben, rechts pylorischer Rand, weggeschoben.

bei den peristaltischen Bewegungen geschädigt werden, als das im Fundusgebiet möglich ist. Auf die eigentümliche, nur durch die Magentätigkeit zu erklärende, Hinüberschiebung der Schleimhaut auf der cardialen oder oralen Seite des Geschwürs und die Abdrängung der Schleimhaut auf der aboralen oder pylorischen Seite legte ich deswegen so großes Gewicht, weil sich hieraus die besondere Trichterform des Geschwüres, die Entwicklung der röntgenologisch so wichtigen Nische am besten erklären ließ (Fig. 26). Daß diese zerrenden und schiebenden Wirkungen der Muskel- und Schleimhautwandungen des Magens bei der peristaltischen Bewegung desselben, vor allem innerhalb oder dicht oberhalb spastischer Isthmusbildungen in die Erscheinung treten würden, war selbstverständlich. Ich glaubte, unter Benutzung dieser anatomisch-funktionellen Eigenheit der Magenstraße folgende Tatsachen am besten erklären zu können:

1. Die relativ häufige Umwandlung gerade der in der Magenstraße sitzenden Erosionen zu chronischen Ulcera, d. h. die schlechte

Heilbarkeit gerade dieser Substanzverluste gegenüber denjenigen im Fundusgebiet.

2. Den auffälligen Sitz einer großen Zahl von Geschwüren gerade im Isthmusgebiet bzw. dicht oberhalb desselben, d. h. die Entstehung der pylorusfernen Geschwüre im Gegensatz zu den Pylorusgeschwüren selbst.
3. Die eigentümliche Trichtergestalt der Geschwüre und die dadurch im wesentlichsten bedingte Chronizität derselben durch Sackung des Mageninhalts im Trichtergebiet.

Wie sehr die Heilbarkeit von der mechanisch-funktionellen Schonung der Geschwüre abhängt, zeigt erst wieder die neuere Arbeit von Perman. Er führt mehrere klinisch und operativ autoptisch sichergestellte Fälle dieser Art an.

Gegen diese meine Auffassung der mechanisch-funktionellen Bedingungen bei der Entwicklung eines Magenulcus aus einer gewöhnlichen Magenerosion haben sich allerlei Einwände erhoben. Sie sind besonders von v. Bergmann und seinen Schülern ausgegangen, welche an eine Sonderstellung der Magenstraße und an eine, ich möchte sagen physiologische Engpaßbildung des Magens nicht glauben wollen. Vor allem aber sind sie und ihre Anhänger deswegen zu einer Ablehnung der mechanisch-funktionellen Theorie gekommen, weil sie eben genügend Beweise für eine spastische Entstehung der Magenulcera in Händen zu haben glaubten. Demgegenüber habe ich zu bemerken, daß die Sonderstellung der Magenstraße und auch das Vorkommen des Isthmus gerade von Seiten der pathologisch-anatomischen Nachuntersucher, die ja wohl über das größte Material verfügen, immer wieder bestätigt worden ist (Gruber und Kratzeisen, Busch), daß andererseits sich die Experimente der Anhänger der spastischen Theorie vorwiegend auf die Frage nach der Entstehung der hämorrhagischen Erosionen bezogen, die andere Frage aber, welche ich für ebenso wichtig halte, nämlich die nach der Umwandlung der Erosion in ein Ulcus, wenig oder gar nicht berücksichtigten. Ich fühle mich daher durchaus berechtigt, an meinen Vorstellungen über die mechanisch-funktionelle Bedingtheit des eigentlichen chronischen Ulcus festzuhalten, und möchte mir erlauben, Ihnen weitere Beweise dafür zu erbringen. Ihnen allen ist die eigentümliche Tatsache bekannt, daß es in der Regel nicht gelingt, bei den üblichen Versuchstieren durch Ätzungen oder mechanische Defektbildungen der Schleimhaut richtige Geschwüre zu erzeugen. In der Regel heilen die Substanzverluste außerordentlich schnell, so daß schon nach kurzer Zeit, 1—2 Wochen, kaum noch etwas von den Substanzverlusten zu sehen ist. Wenn nun wirklich unsere Auffassung von der funktionellen mechanischen Disposition der Magenstraße zu Recht besteht, so mußte sich das auch experimentell erhärten lassen. Es mußte sich dann ein deutlicher

Unterschied ergeben zwischen der Heilungsfähigkeit etwaiger Substanzverluste im Fundusgebiet und gleich großer Substanzverluste in der Magenstraße. Solche Versuche sind in größerem Maßstabe von Herrn Yano am Kaninchen ausgeführt worden. Sie haben das eindeutige Resultat ergeben, daß in der Tat die durch eine gleich große Brandmarke gesetzten Substanzverluste an der Magenstraße sehr viel schwieriger heilen oder überhaupt nicht recht zur Heilung gelangen, während sie im Fundusgebiet sehr gute Heilungstendenz zeigen und ziemlich schnell verschwinden, so daß man häufig neben den Geschwüren in der Magenstraße nur noch eine kaum sichtbare Narbe im Fundusgebiet entdecken kann. Damit ist die schon lange bekannte Disposition der kleinen Kurvatur, richtiger gesagt der Magenstraße, für chronische Geschwürsbildung auch experimentell erhärtet, denn auch die im Pyloruskanal gesetzten Substanzverluste heilen langsamer aus als diejenigen im Fundus. Es erhebt sich natürlich die Frage, ob beim Kaninchen ähnliche Verhältnisse, wie wir sie beim Menschen angenommen haben, für die schwere Heilbarkeit der Schleimhautdefekte in der Magenstraße in Betracht kommen und welche das sind. In erster Linie muß hier die schwere Verschiebbarkeit der Schleimhaut in der Magenstraße im Gegensatz zum Fundusgebiet genannt werden. Im Fundusgebiet sieht man eine förmlich tonische, ziemlich weithin in die Umgebung des Defektes sich erstreckende Kontraktionsverdickung der Muscularis mucosae, durch welche die Schleimhautränder nahe aneinander gebracht werden[1]). Auch ist die Schleimhaut des Fundus sehr viel dicker, wie diejenige in der Magenstraße und wird durch die Kontraktion der Muscularis mucosae mehr verdickt; die Fundusschleimhaut zeigt eine eigentümliche Neigung, durch metaplastische Prozesse eine Art zähen Schleim zu bilden, welcher sich über die Wundfläche ergießt. Diese Schleimbildung fehlt meist an der Magenstraße. Das Epithel der Fundusscheimhaut zeigt eine größere Tendenz zur Überhäutung, während eine solche am Defekt der Magenstraße völlig ausbleiben kann. So kommt es, daß die Fundusdefekte ziemlich schnell von einer Art Schutzdecke überzogen sind, während die Magenstraßendefekte sozusagen nackt zutage liegen. Dementsprechend zeigen auch die Defekte der Magenstraße eine sehr viel lebhaftere Reaktion als diejenigen am Fundus. Natürlich fehlt es auch an dem Fundusdefekt nicht an leukozytären Reaktionen und an histiozytären und fibro-

1) Auf die Bedeutung der Muscularis mucosae als selbständige Bewegerin der Mucosa weisen auch Forssell und Thorell (Münch. med. Wochenschr., 1925, S. 338) hin. Die höchst komplizierte Struktur der Muskulatur innerhalb der Schleimhaut (Kokubo) ist aber damit nicht genügend erklärt. Auch hat das eigentliche Relief der Magenschleimhaut mit der Tätigkeit der Musc. mucosae nichts zu tun (Kokubo).

blastischen Wucherungen. Es entwickelt sich auch hier ein Granulationsgewebe mit zunehmender Verdickung der bindegewebigen Gerüstsubstanz der Submucosa. Je nach der Tiefe des Defekts ist auch die Muskulatur von dieser narbigen Umwandlung ergriffen, so daß man am mikroskopischen Schnitt auch nach völliger Heilung des Schleimhautdefektes noch die alte Wundstelle erkennen kann. Viel intensiver, aber, gleichzeitig ohne den gewünschten Erfolg, verlaufen die Reaktionsprozesse an den Defekten der Magenstraße. Hier entwickelt sich ganz das Bild eines chronischen Ulcus, wie wir es vom menschlichen Magen her zu sehen gewohnt sind. Wir finden in späteren Tagen eine richtige Verdauungsnekrose der oberflächlichen Schichten der Submucosa oder der Muskulatur, die mit durchgewanderten Leukozytenmassen besetzt sein kann. Unter dem Verdauungsschorf liegt das sehr kräftig entwickelte Granulationsgewebe mit auffallend schneller Entwicklung einer faserigen Gerüstsubstanz, so daß man von einer fast kallusartigen Narbenbildung sprechen muß. Diese starke Faserbildung mit einer Art hyaliner Verquellung finden wir ja auch im Boden menschlicher Geschwüre. Der heftige Reiz, welcher von dem Magensaft auf die Geschwürsfläche ausgeübt wird, setzt sich bis in die Submucosa fort und ruft auch hier starke reaktive Wucherungen hervor. Kurzum, das Bild gleicht tatsächlich einem chronischen Ulcus ventriculi; auch mikroskopisch ist die rundliche Form, der leicht verdickte Wall dem menschlichen Geschwür ähnlich, wenn auch hervorgehoben werden muß, daß in der Regel beim Menschen die wallartige Verdickung der Schleimhaut am Geschwürsrand nicht so deutlich zu sein pflegt wie beim Kaninchen.

Die zweite Frage, nämlich ob durch die Isthmusbildung die besondere Lokalisation der pylorusfernen Geschwüre erklärt werden könnte, ließ sich beim Kaninchen nicht ganz sicher entscheiden, weil sich bei ihm, nach der ganzen Natur seiner Nahrung, kein Isthmus zu bilden scheint. Immerhin hatten wir den Eindruck, daß gewisse an der Grenze von Pyloruskanal und übrigem Magen gesetzte Defekte, die also in das Grenzgebiet der beiden Coronararterien fallen, besonders langsam heilten. Indessen läßt sich das nicht zahlenmäßig belegen. Hier würden also mehr die Zirkulationsverhältnisse in dem Vestibulumgebiet der Magenstraße eine Rolle spielen.

Die dritte Frage dagegen, nämlich die nach der Formbildung der Geschwüre unter dem Einfluß der Magenstraße ließ sich auch am Kaninchen sehr gut studieren. Bekanntlich zeigt ein ziemlich großer Teil der menschlichen Magengeschwüre eine sehr charakteristische trichterförmige Gestalt, bei welcher die Spitze des Trichters nicht senkrecht gegen die Wand, sondern schräg und zwar nach der Cardiaseite oder oralen Seite gerichtet ist. Diese eigentümliche Trichterbildung ist es auch, die als Haudeksche Nische im

Röntgenbilde sichtbar werden kann. Man hat früher diese Trichterform der Geschwüre auf die Erkrankung der versorgenden Gefäße zurückgeführt und geglaubt, daß man in dem trichterförmigen Geschwür sozusagen das Bild eines keilförmig gestalteten Infarktes der Magenwand vor sich hätte Es ließ sich nun leicht zeigen, daß die in die Magenwand eindringenden Gefäße sich gar nicht in der Weise verästelten, wie man das nach der Trichterform des Geschwüres erwarten sollte. Allerdings durchbrechen die Äste der Coronararterien die Muskulatur und die Submucosa in mehr oder weniger schräger Richtung; aber doch nicht in so großen Ästen, wie das nach der Geschwürsform zu erwarten wäre. Auch ließ sich leicht zeigen, daß die Gefäße bei relativ frischen Geschwüren unter dem Boden des Geschwürs hinwegliefen und erst sekundär von dem Geschwür arrodiert wurden, eine Tatsache, die ja allen Medizinern geläufig ist. Also mußte die Trichterform der Geschwüre auf etwas anderem beruhen. Ich glaubte seinerzeit die mechanisch-funktionelle Belastung der Magenstraße dafür in Anspruch nehmen zu müssen. Durch die peristaltischen Kontraktionen wird nicht nur der Inhalt, sondern auch die Magenschleimhaut selbst im Gebiet der Magenstraße von der Cardia nach dem Pylorus zu bewegt. Das mußte sich in einer Herüberdrängung der Schleimhaut an der oralen und einer Abschiebung der Schleimhaut an der aboralen Seite bemerkbar machen. Sobald aber erst einmal eine solche Überdachung an der oralen Seite stattgefunden hatte, konnte das sehr leicht zu einer Sackung und Stockung des Magensaftes unter dem überhängenden Schleimhautgebiet führen und nun erst recht hier die Wirkung des Magensaftes zur Geltung kommen. Demgemäß mußte das Geschwür an der oralen Seite schneller in die Tiefe greifen als an der aboralen und so die schräge Trichterform zustande kommen. Ich habe dafür in der Arbeit von Stromeyer beweisende Präparate frischer Geschwüre bringen lassen. Ich sah in dieser einseitigen Sackung des Magensaftes mit einen Hauptgrund für das Fortschreiten des Geschwürs und für seine bedenklichen Folgen, nämlich die Arrosion der tiefgelegenen subserösen Gefäße. Fast immer findet sich das arrodierte Gefäß in der oralen Hälfte des Magenulcus. Aus diesen meinen Befunden glaubte ich schließen zu müssen, daß eine Heilung des Magengeschwürs nur bei einer Ernährung möglich ist, welche eine möglichst schnelle und vollständige Verdauung der aufgenommenen Nahrung ermöglicht, so daß Ablagerungen größerer Speisebröckelchen, wie ich sie mehrfach in den Geschwürstrichtern gefunden habe, nicht möglich sind und das Geschwür überhaupt möglichst geschont wird. Wir können daraus ersehen, daß gerade die Milchdiät eine solche Schonungskur für das Magengeschwür darstellt.

Man hat nun gegen diese meine Auffassung den Einwand erhoben,

daß erstens eine große Zahl von Magengeschwüren gar nicht die typische Form aufweisen, und daß zweitens die Chronizität des Magengeschwürs nicht durch den Magensaft, sondern durch ganz andere Prozesse, und zwar solche infektiöser Natur bedingt sei. Darauf habe ich folgendes zu erwidern. Da sich die peristaltische Längsverschiebung der Schleimhaut im wesentlichen in dem distalen Engpaßgebiet und im Pyloruskanal der Magenstraße bemerkbar machen wird, so werden auch hier vorwiegend typische Geschwürsformen beobachtet werden können, während sie am eigentlichen Pylorus oder an der Cardiaseite des Körpers kaum in die Erscheinung treten. In der Tat ergibt eine Statistik von Oshikawa über die Verteilung der typischen und atypischen Formen der Magengeschwüre folgende Zahlen:

	Typisch	Angedeutet	Undeutlich	Atypisch
Pylorus	1	2	2	2
Pyloruskanal	8	1	2	0
Isthmus	3	0	1	5
Corpus	3	1	0	3

Aber natürlich ist diese Lokalisation nicht der einzige Grund für das Vorhandensein oder Fehlen der typischen Trichterform. Vielmehr müssen wir berücksichtigen, daß bei sehr schneller Durchbrechung des ganzen Muskelwalles und weitausgreifender schwieliger Erkrankung des subserösen Gebietes, wie es gerade bei den chronischen Magengeschwüren beobachtet wird, die Verschiebungsphänomene undeutlich werden müssen. Endlich aber verändern die Ausheilungsprozesse, die sehr wechselnd bald hier bald dort am Geschwürsgrund einsetzen, das Bild sehr wesentlich. So ist es durchaus begreiflich, daß man die typische Form des Geschwürs nur bei relativ frischen Geschwüren und nur dann findet, wenn noch keine Komplikationen störend in das Bild eingegriffen haben. Es hängt aber die Frage der Geschwürsform auf das innigste mit der Frage nach der Chronizität des Geschwürs zusammen. Man nimmt gewöhnlich an, daß die chronischen Magengeschwüre so gut wie gar keine Reaktion zeigen. Das ist aber durchaus nicht der Fall. Im Gegenteil haben gerade neuere Untersuchungen von Askanazy und Nissen sowie Perman und Nicolaysen gezeigt, daß eigentlich jedes Magengeschwür an seinem Grunde eine typische Dreischichtung aufweist, nämlich eine oberflächliche Leukozytenfibrinschicht, eine darunterliegende Nekroseschicht und darunter endlich eine in mehr oder weniger vorgeschrittener Vernarbung begriffene Granulationsschicht. Diese entzündliche Narbenbildung setzt sich, wie Durchschnitte durch menschliche Magengeschwüre zeigen, nicht nur durch die ganze Magenwand bis zur Serosa, sondern weithin auf die Umgebung fort. Man kann übrigens dabei häufig feststellen, daß auch diese narbigen Verdickungen der ganzen Serosa vorwiegend nach der oralen Seite hin er-

folgen, wie es der typischen Trichterform des Geschwürs entspricht. So kommt es dann auch zu den stärkeren Heranziehungen der Magenstraßengeschwüre gegen die Cardia zu. Worauf ist nun diese lebhafte entzündliche Reizung, diese Nekrose des Granulationsgewebes zurückzuführen? Man hat bisher allgemein angenommen, daß es sich um eine Wirkung des Magensaftes handelt, welcher das neu sich bildende Granulationsgewebe nekrotisiert. Durch diese Nekroseschicht wandern dann von unten her Leukozyten hindurch und lagern sich auf der Nekroseschicht ab, während sich unter ihr neues Granulationsgewebe bildet. Gegen diese Annahme von der ätzenden Wirkung des Magensaftes hat man eingewandt, daß dann eine gleichmäßige Verätzung des Geschwürsgrundes nachweisbar sein müßte, während sich in Wirklichkeit sehr wechselnde Bilder ergeben. Man hat daher nach einer Ursache für die mehr umschriebenen Nekrosen des Geschwürsgrundes gesucht und hat geglaubt, sie in der Einwanderung von Soorpilzen erblicken zu müssen. Diese von Askanazy aufgestellte Behauptung hat sich aber nicht bewahrheitet. Zwar läßt sich sehr häufig Soorpilz im Magengeschwür nachweisen; aber der Pilz findet sich sozusagen als Saprophyt nur in den abgestorbenen Schichten, nicht in dem lebenden Gewebe selbst. Auch zeigen genauere Untersuchungen, daß die unregelmäßige Nekrosebildung am Boden der Geschwüre auf wechselnd starke Einwirkung des Magensaftes zurückzuführen ist, da man bald hier bald dort, besonders aber in dem Trichterwinkel, morphologische Reste des Mageninhalts nachweisen kann. Was ergeben nun die Experimente Yanos bezüglich der Frage der Formbildung der Geschwüre und der Ursache der Chronizität? Sie zeigen ganz eindeutig, daß es auch beim Kaninchen unter dem Einfluß der peristaltischen Kontraktion des Magens zu charakteristischen Verschiebungen der Wundränder kommt. Wenn man diese Verschiebungen auch nicht immer an der Schleimhaut erkennen kann, so tritt sie an der Muscularis propria um so deutlicher hervor. Diese Verschiebung erfolgt gleichzeitig mit der Durchbrechung derselben. Wenn etwa die Kauterisation größere Stücke der Muskulatur nekrotisch gemacht hat, so wird dieses nekrotische Stück förmlich in die Höhe gedrängt. Gleichzeitig schiebt sich der orale Rand stark in die Höhe und gegen das Geschwür zu, förmlich über das Geschwür weg, während am aboralen Teil die Muskulatur diese Verschiebung nicht in diesem Maße mitmacht und so im Gegenteil das Geschwür sich über die Muskulatur hinweg schiebt. So entsteht ein außerordentlich charakteristisches Bild, welches nun bei der weiteren Entwicklung des Geschwürs immer deutlicher hervortritt und welches wir auch bei den chronischen Magengeschwüren des Menschen in der schon von Hauser beschriebenen Form immer wieder finden. Auf der oralen Seite läuft die Muskulatur nach oben sozusagen gegen den Schleimhautrand aus,

erscheint mit ihm förmlich verwachsen, während auf der aboralen Seite die Muskulatur mehr oder weniger aufgesplittert im freien Geschwürsgrund endigt. Ich kann hier nicht auf alle Einzelheiten der typischen Geschwürsbildung eingehen. Ich glaube aber, daß aus diesen Bildern die eigentümlich wirkenden Kräfte des tätigen Magens sehr gut erkennbar sind. An den Kaninchengeschwüren läßt sich nun auch feststellen, daß die Chronizität derselben nicht auf Pilzeinwanderungen, sondern auf die Wirkung des Magensaftes selbst zurückzuführen ist. Man könnte höchstens daran denken, daß immer neue Gefäßspasmen eine neue anämische Nekrose schaffen und so neue Verdauungsgebiete gebildet werden. Aber bei Kaninchen sind solche Spasmen ohne besondere Eingriffe schlecht denkbar. Beim Menschen mögen sie vielleicht eine Rolle spielen, was hier aber unerörtert bleiben muß.

Ich glaube, daß diese Experimente Dr. Yanos einwandsfrei zeigen, daß für schlechte Heilbarkeit und für die charakteristische Form der Geschwüre die mechanisch-funktionelle Struktur der Magenstraße im gleichen Sinne wie beim Menschen zur Erklärung heranzuziehen ist. Es bleibt zum Schluß noch eine letzte Frage zu erörtern übrig, nämlich diejenige nach der Beeinflussung des einmal gebildeten, an sich schwerer heilenden Geschwürs der Magenstraße. Von einer Schonungstherapie durch die Art der Ernährung mußten wir beim Kaninchen Abstand nehmen; vielmehr sollten uns nur die Fragen beschäftigen, ob man durch Steigerung der Kontraktionsfähigkeit der Muskulatur bzw. durch Herabsetzung derselben die Heilung des Geschwürs irgendwie beeinflussen konnte. Besonders bemerkenswert waren nach dieser Richtung die Versuche mit Atropin, welches ja auch in der Behandlung des menschlichen Magengeschwürs Verwendung findet. Nun ist zweifellos der Kaninchenmagen ganz etwas anderes als der Menschenmagen, und pharmakologische Erfahrungen sind nicht ohne weiteres von dem einen auf den anderen übertragbar. Mitteilenswert ist aber die Tatsache, daß alle künstlich gesetzten Defekte, auch diejenigen im Fundusgebiet, bei gleichzeitiger Atropinbehandlung eine schlechtere Heilungstendenz aufweisen als ohne Atropin. Zweifellos trägt die Erschlaffung des ganzen Magens, die Herabsetzung seiner Kontraktionsfähigkeit zu dieser Verschlechterung der Heilungstendenz wesentlich bei. Es konnte nämlich in einer zweiten Versuchsreihe gezeigt werden, daß auch die Vagusdurchschneidung einen stark hemmenden Einfluß auf die Geschwürsheilung ausübt. Diese Vagusläsionen dürfen auch für den Chirurgen eine gewisse Bedeutung besitzen, insofern Aufhebung der Kontraktionsfähigkeit bestimmter Gebiete die etwa in ihnen operativ gesetzten Läsionen leichter zu Geschwüren sich umwandeln läßt. Damit berühre ich kurz die Frage des postoperativen Ulcus. Ich selbst bin auf Grund meiner

anatomischen Erfahrungen überzeugt, daß auch hier irgendeine Verletzung der Ulcusbildung vorausgehen muß. Diese Verletzung ist bei den Resektionen und Gastroanastomosen hauptsächlich an den Nahtstellen bzw. den Stellen, wo die Magen- und Darmklemmen gelegen haben, gegeben. Auch hier spielt m. E. die mehr oder weniger große Fähigkeit der miteinander verbundenen Schleimhautstücke, sich schützend über die operativ entstandenen noch so kleinen Defekte zu legen, eine große Rolle (Oshikawa, v. Gaza). Bei diesen Überlagerungen kommt aber der Muscularis mucosae mit ihren in die eigentliche Schleimhaut einstrahlenden Muskelsystemen zweifellos eine besondere Bedeutung zu. Alles, was die Überdeckung der Defekte der Schleimhaut erschwert, oder was im Anschluß an die Operation zu größeren Nekrosen oder Durchblutungen führt, muß die Entwicklung eines postoperativen Ulcus begünstigen. Auch Lähmungen der Magennerven, welche etwa durch die Operation erzeugt sind, gehören dazu. Ich verkenne natürlich nicht, daß auch eine abnorme Erhöhung der Magensaftwirkung einen heilenden Defekt ungünstig beeinflussen und so ein postoperatives Ulcus erzeugen kann. Dafür sprechen ja die auffallenden Beobachtungen über die Beeinflussung der zweiten Phase der Magenverdauung von dem irgendwie ausgeschalteten Pylorusmagen aus, wie sie in Deutschland von Enderlen, Freudenberg und v. Redwitz sowie anderen Autoren gemacht worden sind. Hier kommt es unter dem Einfluß des ausgeschalteten Pylorus zur Bildung eines besonders wirksamen Magensaftes im Corpusmagen, und zwar zu einer Zeit, wo der Speisebrei den Magen bereits verlassen hat. Es ist durchaus begreiflich, daß solch erhöht wirksamer Magensaft auch leichter langsam heilende Operationsdefekte zu richtigen Geschwüren umwandeln kann. Deshalb wird jetzt in Deutschland die Ausschaltung des Pylorus von seiten des Chirurgen, wenn irgend möglich, vermieden und die weitergehende Resektion bevorzugt.

Kehre ich nun zu unseren Kaninchenversuchen zurück, so haben umgekehrt die kontraktionserhöhenden Mittel, wie Pilokarpin, Adreanalin und Secale cornutum, keinen besonderen Einfluß ergeben oder nur in dem Sinne, daß auch hier die Geschwüre etwas langsamer heilten, als wenn man den Magen sich selbst überließ. Es mag wohl daran liegen, daß eben bei der stärkeren Kontraktion der Magenwand, z. B. durch Pilokarpin, auch die Gefäßversorgung des Geschwürs darunter leiden kann und der günstige Effekt der stärkeren Zusammenziehung der Schleimhaut durch die schlechtere Blutversorgung wettgemacht wird.

Damit glaube ich meinen Bericht über die neueren Arbeiten auf dem Gebiete des Magengeschwürs, soweit ich sie selbst in Deutschland verfolgen konnte, abschließen zu dürfen. Für die praktische

Medizin geht daraus hervor, daß sie zwei große Aufgaben hat. Erstens die Vermeidung sogenannter Erosionen oder hämorrhagischer Geschwüre im Gebiet der Magenstraße. Zweitens die Verhütung der Umwandlung dieser akuten Geschwüre in ein chronisches Geschwür, was mit der Begünstigung der Heilung dieser Geschwüre identisch ist. Was die erste Aufgabe anbetrifft, so spielt hier zweifellos die Behandlung der nervösen Disposition eine große Rolle. Ob aber diese nervös-spastischen Zustände des Magens immer erst von einer anderen Krankheit ausgelöst werden, so wie es Rössle vor allem annimmt, so daß man die Entstehung der Magenerosion und damit auch das Magengeschwür geradezu als eine zweite Krankheit bezeichnet, erscheint mir sehr fraglich. Es werden gerade hier die hämorrhagischen Funduserosionen, die wir in der Tat als zweite Krankheit nach Appendicitis, Appendektomien, Meningitis usw. auftreten sehen, mit den Erosionen der Magenstraße verwechselt. Diese sind aber nicht auf eine Stufe zu stellen. Jedenfalls muß man bedenken, daß solche spastischen Zustände des Magens, besonders auch im Isthmusgebiet, durch Reizungen des Magens selbst in der Verdauungsperiode ausgelöst werden können. Die Art der Nahrung mag dabei eine große Rolle spielen. Ist hier schon die mechanisch-funktionelle Eigenart der Magenstraße von großer Bedeutung, so wird sie zu einem geradezu entscheidenden Faktor bei der Lösung der zweiten Aufgabe, der schnellen Heilung der einmal entstandenen Erosion, damit sich nicht aus ihr ein Ulcus mit allen seinen Folgen entwickelt. Hier kann nur eine weitgehende Schonungstherapie, welche eine allzu starke und länger dauernde funktionelle Belastung der Magenstraße, eine länger dauernde Verunreinigung derselben, möchte ich sagen, durch Magensaft und Speisebröckel, eine stärkere spastische Ausbildung des Isthmus vermeidet, zum Ziele führen. Eine solche Therapie ist aber gleichbedeutend mit einer Prophylaxe gegen neue Entstehung von Erosionen und damit auch neuer Geschwüre. Neben der Allgemeintherapie wird daher die richtige Diät immer einer der wichtigsten Faktoren in der ärztlichen Behandlung ulcus-disponierter Personen bleiben. Für den Chirurgen ergibt sich die Forderung möglichster Vermeidung unnötiger Substanzverluste im Operationsgebiet, an Nahtstellen u. dgl., Vermeidung von Operationsverfahren, welche die verdauende Wirkung des Magensaftes besonders in der Leerperiode steigern, sorgfältige Auswahl der Diät zur Schonung des kranken und des noch gesunden Anteils des Magens. Als pathologischer Anatom scheue ich mich förmlich, solche Sätze auszusprechen, weil sie dem Kliniker entweder ganz geläufig oder im Munde eines Pathologen als nicht durch die persönliche Erfahrung begründet erscheinen, und dennoch fühle ich mich als pathologischer Anatom verpflichtet, unsere pathologisch-anatomischen experimentellen Erfahrungen, soweit

es irgend möglich ist, in das klinische Bild einzugliedern in der Hoffnung, daß Ihnen dadurch, wenn auch nicht neue Wege der Therapie eröffnet, so doch altbekannte besser begründet erscheinen.

Literatur.

Aschoff, L., Über den Engpaß des Magens. Fischer, Jena, 1918.
— Über die Dreiteilung des Magens. Pflügers Arch., Bd. 201. 1923.
Oshikawa, Beiträge zur Histologie des Magens und der Magengeschwüre. Virchows Arch., Bd. 248. 1924.
Askanazy, M., L'étiologie et la pathogénie de l'ulcére rond de l'estomac. Rev. méd. de la Suisse rom., Aug. 20; Virchows Arch., Bd. 234. 1921.
Murata, M. and Hashimoto, H., The repeated vomiting as the cause of the haemorrhagic erosions of the stomach. Sei-i-Kwai M. J., 1917, XXXVI.
Hayashi, T., Experimentelle Beiträge zur Frage der Ulcusentstehung. Zeitschr. für die ges. exper. Med., Bd. 34. 1923.
Yano, Künstliche Erzeugung von Magengeschwüren. Zieglers Beiträge, Bd. 73, 1925.

Die Lichtbilder zu diesem Vortrag sind zu beziehen durch das Bildarchiv Freiburg Katalog-Nr. 1070—1095, 1096—1110).

XIII.

Über das Kropfproblem, besonders den Pubertätskropf in Baden.

(Morphologische Betrachtung.)

Über das Kropfproblem in einem Lande zu sprechen, wo es so gut wie keinen Kropf gibt, mag zunächst sinnlos erscheinen. Ich hoffe aber zeigen zu können, daß gerade die kropffreien Länder sehr wesentlich zur Klärung der ganzen Frage beitragen können.

Meine Übersiedelung von Marburg nach Freiburg im Schwarzwaldgebiet, also in ein typisches Kropfland, war für mich Veranlassung, diesem Problem meine besondere Aufmerksamkeit zuzuwenden. Als pathologischer Anatom glaubte ich allerdings, zunächst einmal das bunte Gebiet der Kropfbildungen nach einheitlichen anatomischen und histologischen Grundsätzen sichten zu müssen, ehe man sich der Frage der funktionellen Bedeutung der einzelnen Kropfformen und ihren klinischen Erscheinungen zuwandte.

Ich habe seit jener Zeit keine persönliche Fühlung mit den heute so bekannten amerikanischen Kropfforschern außer Gaylord gehabt, auch jetzt erst, nach dem Kriege, den wesentlichen Inhalt ihrer Arbeiten erfahren können. Wir sind daher in Deutschland ganz unsere eigenen Wege gegangen. Ich weiß sehr wohl, daß die Ergebnisse unserer Arbeiten noch keineswegs abgeschlossen sind. Sie werden verstehen, daß ein Volk, welches $4^1/_2$ Jahre lang gegenüber der ganzen Welt seine Existenz zu verteidigen hatte, nicht die nötige Muße und Ruhe findet, um wissenschaftliche Probleme dieser Art zu lösen. Wenn ich es trotzdem wage, Ihnen von unseren Kropfforschungen zu berichten, so geschieht es hauptsächlich deswegen, weil ich glaube, daß unsere Beobachtungen eine willkommene Ergänzung zu Ihren eigenen Forschungsergebnissen darstellen. Wie Ihnen bekannt, bietet gerade Deutschland mit seiner anscheinend kropffreien norddeutschen Tiefebene und seinem von Kropf stark durchsetzten süddeutschen Gebirgsland ein vortreffliches Vergleichsmaterial für das Studium der Schilddrüse in kropffreien und in kropf-

reichen Ländern dar. Wenn ich bei meinen Ausführungen auf die ausländische Literatur zunächst nicht weiter eingehe, so geschieht es, um möglichst unbefangen Ihnen ein Bild unserer eigenen Beobachtungen und unserer eigenen Schlußfolgerungen zu geben.

Als ich vor etwa 18 Jahren nach Freiburg kam, bot sich mir die Gelegenheit zu einer gründlichen Durcharbeitung eines sehr umfangreichen operativ gewonnenen Materials, welche durch die Untersuchung des Leichenmaterials eine willkommene Ergänzung fand. Damals, im Jahre 1906, gab es vom klinischen Standpunkte aus eigentlich nur zwei Kropfformen, nämlich den Basedowkropf und den eigentlichen Gebirgskropf, mit welch letzterem auch der Kretinismus in engere Beziehung gesetzt wurde. Ich lasse hier den Basedowkropf zunächst beiseite, weil er etwas ganz Besonderes ist und nichts mit der echten Kropfbildung zu tun hat.

Der echte Gebirgskropf erscheint als ein lokalistisches Problem, während der Basedowkropf nicht an den Ort gebunden ist, sondern überall auf der Welt vorkommt. Ich werde daher auch zunächst nur von dem Gebirgskropf, und zwar dem badischen Gebirgskropf, sprechen. Es wird sich später zeigen, daß auch der Gebirgskropf nicht überall der gleiche ist, sondern seine besonderen Färbungen aufweist, die zweifellos von dem Mutterboden abhängig sind, auf welchem der Kropf entstanden ist.

Bezüglich des Gebirgskropfes machten nun die Chirurgen und erst recht die inneren Kliniker keine weiteren Trennungen, als daß sie den mehr oder weniger großen Kolloidgehalt oder den hämorrhagischen Charakter oder den fibrösen Charakter usw. betonten. Der Hauptunterschied dagegen, nämlich die Trennung der knotigen Struma von der diffusen Struma, wurde nicht genügend durchgeführt. Dies schien mir aber eine der wichtigsten Forderungen der pathologischen Anatomie zu sein. Ich habe daher von Anfang an eine scharfe Trennung zwischen der Struma nodosa und der Struma diffusa gefordert und diese beiden Formen in dem Jahre 1909 durch meine Schüler Kloeppel und Kraemer genauer herausarbeiten lassen. Während man zu jener Zeit noch die knotige Form des Kropfes für eine Art hyperplastischen Zustand hielt, glaubten wir nachweisen zu können, daß man es mit einer ausgesprochenen Geschwulstbildung, und zwar mit einer Adenombildung zu tun hat. Was die formale Genese dieser Adenombildungen anbetrifft, so konnten wir in Übereinstimmung mit der Langhansschen Schule, insbesondere den Arbeiten von Hitzig und Michaud nachweisen, daß es sich hier nicht um eine Weiterentwicklung fötaler Gebilde, der sogenannten Wölfflerschen Adenome handelt, sondern daß diese knotigen Adenome, so gut wie ausnahmslos, ihren Ursprung in dem gewöhnlichen Schilddrüsengewebe nehmen. Durch Kraemer konnte ich darauf

hinweisen lassen, daß die epithelialen Wucherungen, welche zu solchen Adenomen führen, ihren Ursprung vorwiegend in den mehr zentral gelegenen Follikeln der Schilddrüsenläppchen nehmen. Diese mehr zentralen Follikel zeichnen sich meist durch ihre etwas unregelmäßige, oft lang gezogene, ja manchmal direkt verästelte Form aus. Sie besitzen meist ein etwas höheres, dunkler gefärbtes Epithel als die übrigen Follikel und sind nur wenig mit Kolloid gefüllt. Ich habe diese eigenartigen Kanälchen als Zentralkanälchen bezeichnet und sehe in ihnen die Reste des Keimmaterials, aus welchem sich die übrigen Follikel des Schilddrüsenläppchens entwickelt haben. Man könnte diese Zentralkanälchen auch als die Keimschicht der Schilddrüsenläppchen bezeichnen. In jedem Läppchen finden sich neben einem größeren meist noch kleinere Zentralkanälchen als eine Art Übergang zu den gewöhnlichen Follikeln. In der Tat ist es auffällig, daß nun gerade aus diesem, anscheinend nicht voll differenzierten Epithel diejenigen Wucherungen ihren Ausgangspunkt nehmen, die zu den späteren adenomatösen Knoten führen. Man hat in neuerer Zeit die Abstammung der Adenome aus diesen Zentralkanälchen bestritten, indem man behauptet, daß an jeder beliebigen Stelle der Läppchen, aus jedem beliebigen Follikel solche Adenombildungen hervorgehen können. Ich muß aber auf Grund eigener mit meinem Schüler Dr. Bürkle de la Camp ausgeführter Nachuntersuchungen daran festhalten, daß gerade die Epithelien der sogenannten Zentralkanälchen eine besondere Disposition zur Bildung der Adenome besitzen, was ja bei ihrer Auffassung als nicht vollkommen differenzierten Keimmaterials des Schilddrüsengewebes durchaus verständlich erscheint.

Die kleinsten Adenome stellen sich als meist lebhaft dunkel gefärbte, ganz eng zusammenliegende, kaum mit einem Inhalt versehene, epitheliale Follikel dar, die unter zunehmender Vermehrung mehr und mehr das Gewebe des Läppchens verdrängen und schließlich auch die angrenzenden Läppchen zur Druckatrophie bringen. So wachsen diese Knoten von zunächst nur mikroskopischer Größe allmählich bis zur Faust- und Kindskopfgröße heran. Sie erhalten dabei eine mehr oder weniger deutliche Kapsel, wodurch sie sich von dem gewöhnlichen Schilddrüsengewebe ohne weiteres abgrenzen lassen. Solange sie aber noch keine eigene Kapsel besitzen, wie das bei erbsen- und kirschkerngroßen, selbst kirschgroßen Knoten der Fall sein kann, ist die Unterscheidung nicht so einfach. Dann ist es wohl möglich, daß der Ungeübte die ganze Wucherung für einen hyperplastischen Prozeß hält und die echte Geschwulstbildung nicht erkennt. Die Trennung zwischen einfacher Hyperplasie und Geschwulstbildung ist aber deswegen so wichtig, weil bei einer einfachen Hyperplasie ohne weiteres eine Hyperfunktion angenommen werden muß, während

bei der echten Geschwulstbildung sowohl Hyperfunktion wie Dysfunktion oder Hypofunktion bestehen kann. Nun gibt es aber ein sehr einfaches Mittel, um die Hyperplasie von der Geschwulstbildung zu trennen. Bei der funktionellen Hyperplasie bleibt, wie wir von allen übrigen Organen wissen, die feinere Struktur des Organs oder des Organteils vollkommen erhalten. Hyperplastische Abschnitte der Nieren zeigen das normale Verhältnis von Glomeruli und Kanälchen, hyperplastische Teile des Pankreas oder der Speicheldrüsen die typische Felderung in Läppchen, hyperplastische Teile der Leber die Einteilung in Lobuli. So werden wir auch von einer Hyperplasie der Schilddrüse erwarten müssen, daß sich zwar die einzelnen Läppchen vergrößern, die Läppcheneinteilung als solche aber erhalten ist. Was sehen wir nun aber bei diesen Knotenbildungen? Hier fehlt, und zwar von Anfang an, jegliche Gliederung in Läppchen; daran läßt sich ohne weiteres die Geschwulstnatur erkennen. An diesen Adenomen der Schilddrüse habe ich nun die Ribbertsche Lehre von dem unizentrischen Wachstum der Geschwülste besonders schön verfolgen können. Ribbert hatte zunächst diese Theorie nur für die bösartigen Geschwülste aufgestellt. Es ließ sich aber leicht zeigen, daß auch die gutartigen Geschwülste, in der Regel wenigstens, aus einem einzigen Zentrum herauswachsen (Simpson). Nun ist es ein bekanntes Gesetz, daß die ältesten Partien einer jeden Geschwulst, d. h. die zentralen, bereits der Degeneration anheimfallen, während an der Peripherie noch das weitere Wachstum stattfindet.

Es ist daher selbstverständlich, daß wir mit zunehmender Dauer des Wachstums eine mehr oder weniger deutliche Differenzierung zwischen Zentrum und Peripherie erhalten müssen. Das ist nun in der Tat auch bei den Adenomen der Schilddrüse in klassischer Weise der Fall. Es läßt sich unschwer nachweisen, daß alle die verschiedenen Formen von knotigen Kröpfen, die man als fibröse, hämorrhagische, zystische usw. unterschieden hat, nichts anderes sind als verschiedenartige Involutionsstadien und Involutionsformen des Wachstumszentrums. Es ist wiederum eine bekannte Tatsache, daß bei langsam wachsenden Geschwülsten die Involution oder Degeneration der alternden Geschwulstzellen im Gebiet des Wachstumszentrums sich ebenfalls langsam vollzieht, so daß dem bindegewebigen Gerüst, dem sogenannten Geschwulststroma, Zeit bleibt, sich diesem Involutionsvorgang anzupassen. Wir bekommen dann einen allmählichen Schwund des spezifischen Geschwulstgewebes im Zentrum des Geschwulstknotens, an dessen Stelle reichliches Stroma tritt, welches durch allerhand sekundäre Veränderungen bald mehr einen fibrösen, bald mehr einen hyalinen, bald mehr einen gallertigen Charakter annimmt. Wir sehen dann schon makroskopisch im Zentrum des Strumaknotens eine mehr weißliche, fast narbenartige, oft weithin

ausstrahlende Gewebspartie, welche oft den größten Teil des Knotens einnehmen kann, so daß man in solchen Fällen von einer Struma fibrosa zu sprechen pflegt. Diese Struma fibrosa kann nun weiterhin durch Ablagerung von Kalksalzen in den fibrösen Partien oder durch sekundäre Knochenbildungen in eine Struma calcificans oder Struma ossificans übergeführt werden. Solche Umwandlungsprodukte sehen wir gewöhnlich bei den sogenannten parenchymatösen Formen der Adenome eintreten, bei welchen die Neigung zur Kolloidbildung gering bleibt und mehr solide Follikel oder gar balkenartige Zellanhäufungen gebildet werden..

In anderen Fällen geht die Struma parenchymatosa durch stärkere Kolloidanhäufung ähnlich wie das gewöhnliche Schilddrüsengewebe in eine Struma colloides über. Wir finden dann hier die gleichen Bilder der lebhaften oder langsamen Kolloidbildung, wie wir sie nachher bei dem eigentlichen Schilddrüsengewebe noch kennen lernen werden. Wir nennen solche Knoten Struma nodosa colloides; aber auch sie unterliegen den typischen Rückbildungsprozessen in ihrem Zentrum, nur daß hier neben oder statt der fibrösen Umwandlung auch andere Formen der Involution auftreten, die freilich auch bei den parenchymatösen Formen beobachtet werden können. Worin bestehen diese Involutionen? Vor allem in Blutungen, die in die größeren kolloidgefüllten Follikel oder zwischen dieselben unter weitgehender Zertrümmerung des Gewebes erfolgen. Wie diese Blutungen zu erklären sind, werden wir noch später hören. Jedenfalls werden diese Blutungen durch die Involutionsprozesse in den zentralen Abschnitten durch den Untergang des Epithels an den großen Follikeln begünstigt. Infolge der später einsetzenden Nekrose und Erweichung des ganzen Zentrums kann es zu mächtigen, mit Blut gefüllten Zystenbildungen kommen. Sie sind in der Regel nicht epithelbekleidet, sogenannte falsche Zysten, die mit frischerem oder älterem Blut oder gar mit atheromatösem Brei gefüllt sein können. Wir sprechen dann von Struma cystica, Struma haemorrhagica, Struma atheromatosa. Alle diese verschiedenen Strumenformen sind, wie ich eben darzulegen versuchte, nichts anderes als Entwicklungs- und Involutionsphasen ein und derselben Art von Gewebsneubildungen innerhalb der Schilddrüse, nämlich des Adenoms derselben oder der Struma adenomatosa, gewöhnlich Struma nodosa genannt. Wir müssen also daran festhalten, daß alle diese Knoten ohne jede Ausnahme echte Geschwülste sind, deren Bedeutung für den Organismus ganz anders einzuschätzen ist als etwa die des normalen Schilddrüsengewebes oder gar eines hyperplastischen Schilddrüsengewebes.

Ehe ich die Adenome der Schilddrüse verlasse, muß ich noch kurz auf einige Besonderheiten derselben eingehen. Ich will hier auf die feinere Histologie der Schilddrüse und der Follikelepithelien, wie sie

uns die Arbeiten von Scott Williamson und J. A. Pearce, sowie die von Nicholson u. a. aufgezeigt haben, nicht weiter eingehen. Ich beschränke mich hier auf das Kropfproblem. Wir wissen ja von anderen Geschwülsten her, daß sie in bezug auf ihre Blutversorgung ganz anders beschaffen sind als das Muttergewebe. Das zeigt sich auch bei den adenomatösen Knoten. Untersuchungen von Monogenow konnten zeigen, daß gewöhnlich nur an einer oder wenigen Stellen Gefäße in den Knoten ein- und austreten, daß der Knoten sozusagen an einem Gefäßstiel aufgehängt ist. Es ist daher leicht begreiflich, daß bei irgendwelchen mechanischen Beeinflussungen der Schilddrüse von außen her, bei Hustenstößen oder bei sonstigen plötzlichen Überlastungen des Kreislaufs Zirkulationsstörungen innerhalb der Knoten durch Abknickungen oder Stauungen eintreten müssen. So ist uns die große Neigung der Strumaknoten zu Blutungen durchaus verständlich. Ebenso wie der Zu- und Abfluß des Blutes ist auch der Abfluß der Lymphe gestört oder jedenfalls erschwert. Während wir in einer normalen Schilddrüse nur ausnahmsweise in den Lymphbahnen des Gewebes eine kolloidartige Substanz nachweisen können, ist die Anhäufung des Kolloids zwischen den Follikeln, z. B. in einer Struma nodosa colloides, etwas ganz Gewöhnliches. Auch daran kann man ohne weiteres den Geschwulstcharakter der betreffenden Knoten erkennen. Man sieht aber daraus, daß das spezifische Produkt der Follikel innerhalb dieser Knoten zurückgehalten wird und gar nicht in dem Umfange, wie es der Größe des Knotens entsprechen müßte, zur Wirkung auf den übrigen Organismus gelangt. Ja, es ist sehr wohl denkbar, daß ein solcher Knoten gerade wegen der eigentümlichen anatomischen Einrichtungen, trotz reichlicher Kolloidbildung, ohne jeden Einfluß bleibt. Allerdings müssen wir berücksichtigen, daß ja ein Teil der wirksamen Substanz durch das Blut abtransportiert werden kann. Indessen ist gerade über die Abgabe des Kolloids innerhalb der Kolloidknoten an die abführenden Blutgefäße, soweit ich wenigstens die Literatur kenne, nichts bekannt.

Auf Grund dieser von Kraemer durchgeführten Untersuchungen glaubte ich erst recht die Forderung nach einer strengen Scheidung von Struma nodosa und Struma diffusa aufstellen zu müssen. Es ergab sich daraus ohne weiteres die zweite Frage, worauf denn nun eigentlich die klinisch bemerkbare Kropfbildung letzten Endes zurückzuführen war. Kropf bedeutete ja eigentlich nichts anderes als Verdickung des Halses durch Vergrößerung der Schilddrüse. War nun der Gebirgskropf im wesentlichen durch die adenomatöse Neubildung oder durch eine Vermehrung des gewöhnlichen Schilddrüsengewebes bedingt? Diese Unterscheidung wurde seinerzeit von den Klinikern zur Klassifizierung der verschiedenen Kröpfe überhaupt nicht gemacht. Der echte Gebirgskropf galt im wesentlichen als

eine sogenannte knotige Hyperplasie der Schilddrüse, wenn man auch sehr wohl wußte, daß auch diffuse Vergrößerungen der Schilddrüse vorkamen. Aber über das Verhältnis von diffuser Hyperplasie und knotiger Geschwulstbildung war man sich nicht im klaren. Ich hielt es daher für nötig, erst einmal eine systematische Untersuchung vergleichender Art durchführen zu lassen, wobei vor allem das Schilddrüsenmaterial der norddeutschen Tiefebene mit herangezogen wurde. Ich ließ in den Jahren 1909/10 durch Herrn Dr. Kloeppel Schilddrüsen aus Berlin, aus Göttingen und aus Freiburg aus allen Altersstufen vergleichsweise untersuchen. Berlin gehört einer sogenannten kropffreien Gegend an. Göttingen liegt in der norddeutschen Tiefebene, aber an den Ausläufern des Harzgebirges, wodurch eine gewisse Beeinflussung der Schilddrüse möglich ist. Freiburg endlich bildet das Zentrum eines großen Kropflandes. Man konnte hoffen, durch diesen Vergleich einen klareren Einblick in die Schilddrüsenverhältnisse zu bekommen. Dabei stellte sich nun die wichtige, später auch von Isenschmidt und Hesselberg aus dem Langhansschen Institut und von Wegelin bestätigte Tatsache heraus, daß schon die Schilddrüse der Neugeborenen in den sogenannten Kropfländern, also in Baden und in der Schweiz, ein viel höheres Gewicht besitzt als die Neugeborenenschilddrüse in Göttingen, Berlin und Kiel, welch letztere Stadt direkt am Meer gelegen ist. Auch für die übrigen Altersklassen ließ sich ein durchschnittlich höheres Gewicht der von Knoten möglichst befreiten Schilddrüse gegenüber der Schilddrüse im Tiefland feststellen.

Andererseits stellte sich heraus, daß in den Schilddrüsen der norddeutschen Tiefebene ganz die gleichen Knotenbildungen, d. h. Adenome zu beobachten sind, wie in den sogenannten Gebirgslandschilddrüsen. Auch die Zahl der Knoten war im großen und ganzen in den Tieflandschilddrüsen die gleiche wie in den Gebirgslandschilddrüsen. Aber der wesentliche Unterschied bestand darin, daß diese sogenannten Adenome in den Tieflandschilddrüsen oft genug makroskopisch kaum erkannt und erst mikroskopisch nachgewiesen werden konnten, während sie in den Gebirgslandschilddrüsen zu einer oft erstaunlichen Größe auszuwachsen pflegten. Man mußte also auf Grund dieser Untersuchungen die Schlußfolgerung ziehen, daß die sogenannte Gebirgslandschilddrüse oder die Schilddrüse in Kropfländern von der Geburt an und während des ganzen Lebens durchschnittlich ein viel größeres Gewicht besitzt als die Tieflandschilddrüse oder Schilddrüse der kropffreien Länder; und daß zweitens die in beiden Arten von Schilddrüsen anscheinend gleichmäßig zur Entwicklung kommenden Adenome oder Geschwülste in den Tieflandschilddrüsen meist klein bleiben, in den Gebirgslandschilddrüsen auffallend groß zu werden pflegten. Man gewann durchaus

den Eindruck, daß es sich hier um eine Art von Geschwulstkeimen handelte, welche in jeder menschlichen Schilddrüse angelegt und zu einer bestimmten Zeit zur Entwicklung kommen, daß aber diese Geschwulstkeime nur dann besonders kräftig emporwachsen, wenn sie sozusagen in einen günstigen Boden eingesät sind. Dieser günstige Boden ist eben die Gebirgslandschilddrüse, welche sich, dem Gewicht nach zu urteilen, während des ganzen Lebens in einer erhöhten Tätigkeit gegenüber der Tieflandschilddrüse befindet. Die stärkere Entwicklung der adenomatösen Knoten erschien also nur als die Folge der stärkeren Tätigkeit der Gebirgslandschilddrüse überhaupt. Die Knotenbildung wurde damit zu einem sekundären Vorgang gestempelt, welcher für die ganze Kropffrage nichts Bestimmendes hatte, während die Hauptfrage dahin ging, warum es gerade in den Gebirgsländern, in den sogenannten Kropfländern, während des ganzen Lebens, und zwar schon vor der Geburt, zu einer solchen diffusen Vergrößerung der Schilddrüse kommt. Ist doch die Schilddrüse bei unseren Neugeborenen gelegentlich so hochgradig entwickelt, daß man von einer förmlichen Umklammerung der Luft- und Verdauungswege sprechen muß, so daß ein Teil der Kinder direkt durch Erstickung infolge übermäßiger Vergrößerung der Schilddrüse zugrunde geht. Man ersieht daraus ohne weiteres, wie wichtig für uns das Kropfproblem ist. Dazu kommt, daß die infolge der diffusen Vergrößerung der Schilddrüse sich ungewöhnlich stark entwickelnde knotige Adenombildung in späteren Jahren von neuem zu allerlei mechanischen Störungen der Atmung führt, ganz abgesehen von den allgemeinen Störungen des Stoffwechsels, die mit der diffusen Hyperplasie der Schilddrüse irgendwie im Zusammenhang stehen.

Aus alledem ergibt sich, daß die Frage nach dem Kropf identisch ist mit der Frage nach der diffusen Hypertrophie der Schilddrüse, nicht nach der Entstehung des knotigen Kropfes, wie man früher irrtümlich angenommen hat. Es ist leicht verständlich, daß der Chirurg vorwiegend auf die knotige Struma und die Entfernung der Knoten achtet, weil sie für die mechanischen Störungen in erster Linie in Betracht kommen. Aber für die theoretische Erforschung des Problems treten die Knotenbildungen hinter der diffusen Vergrößerung völlig zurück. Wir hatten daher in Freiburg in den Jahren vor dem Kriege, d. h. schon 1911, die Einsetzung einer Kommission beschlossen, welche durch gemeinsame klinische und pathologisch-anatomische Arbeit der Frage nach der diffusen Vergrößerung der Schilddrüse näher treten sollte. Sie ersparen es mir, hier auf alle Theorien der kausalen Genese des Kropfes einzugehen. Weder die Wassertheorie noch die geologische Theorie hat sich für die badischen Verhältnisse bestätigen lassen. Ich komme darauf kurz noch

einmal zurück. Heute steht infolge der systematischen Bekämpfungsversuche des Kropfes durch Marine und Lenhart sowie der interessanten Entdeckungen des Thyroxins durch Kendall die schon einmal lebhaft diskutierte Jodtheorie im Vordergrund des Interesses. Zahlreiche Ärzte in der Schweiz und auch in Deutschland versuchen den Kropf durch systematische Jodgaben zu beeinflussen. Ich selbst besitze als pathologischer Anatom keine Erfahrungen darüber. Ich kann nur sagen, daß die Angaben der Schweizer Ärzte, welche in sehr sorgfältiger Weise ihr Material verarbeitet haben, durchaus mit den Angaben von Marine und Lenhart übereinstimmen, daß nämlich in der Tat durch die Jodgaben eine Verkleinerung der Schilddrüse herbeigeführt werden kann[1]). Längerdauernde Beobachtungen des Herrn Eckstein an der Freiburger Universitäts-Kinderklinik haben allerdings das überraschende Resultat gezeigt, daß der Kropf der Kinder, gemessen an dem Halsumfang, auffallend starken spontanen Schwankungen unterliegt, so daß man niemals sicher ist, wie weit etwaige Verkleinerungen im einzelnen Falle auf die Jodtherapie zurückgeführt werden dürfen. Indessen läßt sich wohl nach den Massenuntersuchungen kaum bezweifeln, daß das Jod einen Einfluß auf die hyperplastische Schilddrüse besitzt, wie es ja bereits die ursprünglichen Versuche von Gaylord gezeigt haben. — Auch wir haben experimentell die Beeinflussung der Schilddrüse durch Jod geprüft, allerdings nur an Tieren. Leider konnten wir die Versuche von Marine und Lenhart in Deutschland nicht nachahmen, weil die Haustiere auch in den Kropfländern Deutschlands, und — soweit ich weiß — auch der Schweiz, keine hyperplastischen Schilddrüsen in dem Maße wie der Mensch aufzuweisen pflegen. Ich habe durch Herrn Dr. Büdel das große Material unseres Freiburger Schlachthofes daraufhin untersuchen lassen und die histologischen Befunde mit dem Schilddrüsenmaterial norddeutscher Schlachthöfe aus Dresden und Kiel verglichen. Unsere Untersuchungen bezogen sich auf Katzen, Hunde, Schweine, Ziegen, Schafe, Kälber, Rinder und Pferde. Mit Ausnahme der Kälber handelte es sich um ausgewachsene Tiere. Die Unterschiede zwischen den Tierschilddrüsen des Gebirgslandes und Tieflandes waren nicht sehr erheblich. Vielleicht werden Untersuchungen an einem größeren Material die Unterschiede etwas deutlicher hervor-

1) Bekanntlich wirkt das Jod auf hyperplastische Schilddrüsen in dem Sinne, daß es das Colloid zur Eindickung und Anhäufung bringt. Gleichzeitig flachen sich die Epithelien mehr und mehr ab. Plummer und Boothby benutzen daher Jod auch zur Behandlung der Basedowschilddrüse. Andere Autoren, wie Klose, glauben umgekehrt durch Jod Basedow erzeugen zu können, H. Nakamura will sogar bei schilddrüsenlosen Kaninchen durch Jod richtigen Exophthalmus erzeugt haben. (Jap. Path. Ges. 1917, S. 21.)

treten lassen. Wir konnten nur feststellen, daß das Durchschnittsgewicht der tierischen Schilddrüse in Freiburg etwas höher ist als bei den Tieren in der norddeutschen Tiefebene. Leider war das Schlachtgewicht nicht überall zu bekommen, so daß die relativen Gewichte nicht überall festgestellt werden konnten. Histologisch zeigten die Freiburger Schilddrüsen im ganzen einen leicht proliferierenden Charakter mit etwas dünnerem Kolloid im Gegensatz zu der völligen Ruheform mit relativ kleinen kolloidreichen Follikeln der Schilddrüse bei den norddeutschen Tieren. Auch war noch bemerkenswert, daß bei den norddeutschen Tieren sich relativ häufig Kolloid in den Lymphspalten nachweisen ließ, während das bei den Freiburger Tieren seltener der Fall war. Anscheinend war das Kolloid der norddeutschen Schilddrüsen zähflüssiger. Von adenomatösen Strumenbildungen kamen nur ganz vereinzelte Fälle zur Beobachtung. Jedenfalls sind solche Adenombildungen bei unseren Schlachttieren in Freiburg etwas Ungewöhnliches. Sie sehen daraus schon, daß die Verhältnisse in Deutschland ganz anders liegen wie in Amerika, wo es zweifellos Gebiete gibt, in denen — wie die Beobachtungen von Marine und Lenhart gezeigt haben — auch die Haustiere eine diffuse oder knotige Vergrößerung der Schilddrüse aufweisen. Ich darf dem hinzufügen, daß auch in unseren Forellenzüchtereien trotz meiner wiederholten Nachfrage niemals besondere Kropfbildungen oder gar ein epidemieartiges Auftreten von Kröpfen beobachtet worden ist. Dabei wird dasselbe Gebirgsflußwasser von Tier und Mensch benutzt.

Da unser Tiermaterial, wie eben ausgeführt, für experimentelle Versuche ungeeignet war, auch die von uns gehaltenen, mit dem sogenannten Kropfwasser des Schwarzwaldes getränkten Ratten keine Veränderungen zeigten, so blieben uns eigentlich nur die Beobachtungen am Menschen für die weitere Analyse des Kropfproblems übrig. Ehe ich dazu übergehe, möchte ich allerdings ganz kurz Versuche des Herrn Dr. Tanabe erwähnen, welche folgendes ergaben:

Dieser wollte durch Vergleich an Berliner Ratten und Freiburger Ratten feststellen, wie sich die beiden Gruppen von Tieren unter dem Einfluß verschieden jodreicher Nahrung in bezug auf ihre Schilddrüse verhalten. Dabei hat sich herausgestellt, daß bei gemischter Fütterung[1]) und gewöhnlichem Wasser sowohl die Freiburger wie auch die Berliner Ratten relativ normale Verhältnisse zeigten, d. h. gut kolloidgefüllte, ziemlich große Follikel mit einem niedrigen Epithel, an welchem sich keine Kernteilungsfiguren nachweisen ließen. Die Schilddrüsen waren auch wenig blutreich. Das Freiburger Wasser

1) Aus der Küche des Spitals (Kartoffeln, Reis, Nudeln, Maccaroni, wenig Fleisch, Brot usw.).

ist verhältnismäßig kalkarm. Wurden nun die Berliner Ratten — und das Gleiche gilt auch für die Freiburger Ratten — nur mit Fleisch[1]), Gemüse[2]) und Gerste gefüttert und dazu gewöhnliches Freiburger Wasser oder destilliertes Wasser gegeben, so zeigten alle diese Versuchstiere eine eigentümliche Veränderung der Schilddrüse, die darin bestand, daß sie einen mehr parenchymatösen Charakter annahm. Das Kolloid verschwand mehr oder weniger aus den Follikeln, das Epithel wurde auffallend hoch und zeigte fast immer mehr oder weniger reichliche Kernteilungsfiguren. Die Schilddrüsen waren auffallend gut mit Blut versorgt. Diese einseitige Nahrung wurde nun in ihrer Wirkung noch verstärkt durch den Zusatz von Kalksalzen. Hier trat der parenchymatöse Charakter der Struma besonders deutlich hervor. Auch war die Zahl der Kernteilungsfiguren auffallend groß. Die ganze Wirkung der einseitigen Ernährung mit Fleisch, Gemüse und Gerste, wie auch die Wirkung der Kalksalze konnte nun durch Zusatz von Jodkalium regelmäßig verhindert werden. Es wirken also die Kalksalze in einer den Jodsalzen entgegengesetzten Richtung. Es wird aber auch die Wirkung der einseitigen Ernährung überhaupt in dem Sinne beeinflußt, daß die Kolloidbildung wieder in der normalen Weise vor sich geht. Ob es ein relativ geringerer Jodgehalt der einseitigen Nahrung gegenüber der gemischten Nahrung ist, oder welche Stoffe sonst in der einseitigen Nahrung so weit vorherrschen, daß sie der Schilddrüse den parenchymatösen Charakter aufdrücken, konnte von uns noch nicht einwandsfrei festgestellt werden. Doch geht so viel aus den Versuchen hervor, daß irgendwelche bakteriellen Verunreinigungen, z. B. des Wassers, bei der eigentümlichen parenchymatösen Umstimmung der Schilddrüse, die sich auch regelmäßig in einer Zunahme des Volumens äußerte, also in einer richtigen diffusen Kropfbildung, keine Rolle spielen konnten. Traten doch die Veränderungen auch dann ein, wenn die Ratten mit destilliertem Wasser getränkt wurden. Dasselbe beweisen die Versuche von Potter mit gekochtem und ungekochtem Wasser. Andererseits zeigt sich deutlich, daß bei der Entstehung der Schilddrüsenvergrößerungen nicht nur der relative Mangel an Jod, sondern auch der relative Überschuß an Kalk in Betracht kommt. Damit ist aber nicht gesagt, daß diese beiden allein ausschlaggebend sind, vielmehr wird die Gesamternährung dabei auch noch eine Rolle spielen. Auf die antagonistische Wirkung der Kalziumionen gegenüber den jodhaltigen Schilddrüsenpräparaten ist ja schon von anderer Seite, so besonders von T. Fukushima hingewiesen worden. So

1) Fettarmes Muskelfleisch.

2) Endiviensalat.

konnte auch Uchida zeigen, daß bei schilddrüsenexstirpierten Tieren der Kalkgehalt des Herzens, der Knochen, der Leber und der Nieren zurückging, während der Kalkspiegel des Blutes stieg. Parhon fand umgekehrt bei schilddrüsenexstirpierten Tieren den Kalziumgehalt des Blutes vermindert. Pern glaubt, daß Kalzium das Kolloid verdichte, Jod es verflüssige. Goldemberg sah Schilddrüsenvergrößerung nach Fütterung von Natriumfluorit. Auch sonst kennen wir Einflüsse der Nahrung auf die Schilddrüse. Mc. Carrison erzeugte mit Fütterung von Hirse und Zwiebeln diffuse Strumen. Angeblich soll hier eine Veränderung der Darmflora infolge veränderter Nahrung eine Rolle spielen. Andere Autoren sahen bei Fütterung von fettreicher Nahrung basedowähnliche Bilder. Gab man aber Lebertran, so gingen die Veränderungen zurück. Auch Mc. Carrison sah erhebliche Vergrößerung der Schilddrüse bei Butter- und Öltieren, Verkleinerung der Schilddrüse bei Lebertrantieren.

Aus alledem geht hervor, daß eine einseitige Jodtheorie zur Erklärung des Kropfes nicht genügt. Es handelt sich um irgendwelche Gleichgewichtsstörungen verschiedener Faktoren in der Ernährung. So verstehen wir auch den Schwangerschaftskropf als Gleichgewichtsstörung im Stoffwechsel, besonders im Kalkstoffwechsel. Entfernt man das an der Regelung des Kalkstoffwechsels beteiligte Organ, die Epithelkörperchen, so erfährt die Schilddrüse eine basedowähnliche Umwandlung (Idzumi). Ich habe das an einem mir von Prof. Blum in Frankfurt zur Verfügung gestellten Material von Hunden auch gefunden.

Wenn ich jetzt über unser Kropfmaterial berichte, so ist es nötig, zunächst unser Einteilungsschema mitzuteilen (s. S. 294).

Es wird sich zeigen, daß diese Einteilung im wesentlichen mit derjenigen übereinstimmt, die auch von den amerikanischen Autoren während der letzten 10 Jahre ausgearbeitet worden ist. Unterschiede bestehen nur in der Häufigkeit des Vorkommens der einzelnen Formen und in der Bewertung derselben. Aus der Tabelle selbst geht ohne weiteres hervor, daß wir zunächst einen Neugeborenenkropf unterscheiden, bei welchem es sich um eine diffuse Vergrößerung des Parenchyms handelt, ohne daß Kolloidbildung und dergleichen besteht. Für diese Neugeborenenstruma hat man ebenso wie für die Schilddrüse des Neugeborenen überhaupt eine physiologische Desquamation beschrieben und hat derselben sogar besondere physiologische Bedeutung beigelegt. Es ist in der Tat richtig, daß in jeder Neugeborenenschilddrüse eine sehr reichliche Desquamation vorkommt, besonders dann, wenn etwa die Kinder in der Geburt abgestorben sind. Ich glaube aber, daß es sich bei dieser sogenannten Desquamation des Schilddrüsenepithels beim Neugeborenen vorwiegend um

Schema.

1. Schilddrüsen in kropffreien Ländern	2. Schilddrüsen in Kropfländern	Strumen	
A. Schilddrüse ohne Knoten	A. Hyperplasie der ganzen Schilddrüse		
a) Neugeborenenschilddrüse	a) Neugeborenenkropf	Struma diffusa parenchymatosa neonatorum	
b) Kindliche Schilddrüse	b) Schulkropf	Struma diffusa colloides makrofollicularis	
		anatomisch	klinisch
c) Pubertätsschilddrüse	c) Pubertätskropf	a) proliferans	a) Hyperthyreoidismus (geringere und schwerere Grade) Formes frustes Basedowoid
		b) non proliferans	b) mehr indifferent, ohne Erscheinungen, leichter Hypothyreoidismus
d) Erwachsenenschilddrüse (Schwangerschaftsschilddrüse)	d) Gebirgskropf (Wegelin)	Struma diffusa colloides microfollicularis (normale Gebirgsschilddrüse Wegelins). Leichter Hypothyreodismus	
e) Basedowschilddrüse	e) Basedowifizierter Kropf	Struma diffusa colloides basedowificata Dysthyreoidismus	
		anatomisch	klinisch
B. Schilddrüse mit Knoten (Adenome)	B. Hyperplastisch-adenomatöse Form	Struma diffusa et nodosa colloides (proliferans oder non proliferans)	Hyper- und Hypothyreoidismus
	C. Adenomatöse Form	Struma nodosa simplex	Hypothyreoidismus (selten Hyperthyr.
		Struma nodosa basedowificata	Dysthyreoidismus

einen postmortalen Vorgang handelt[1]). Die sehr blutreiche Schilddrüse des Neugeborenen ist ungemein empfindlich und erleidet, zumal infolge der Manipulationen bei der Herausnahme derselben, so viel

1) Ähnlich möchte ich die Befunde von K. Takeuchi deuten. Er fand mehr oder weniger ausgedehnte Desquamation in der Schilddrüse der Erwachsenen. Er glaubt, gewisse Symptome der Krankheiten auf diese Desquamation zurückführen zu müssen. (Jap. Path. Ges. 1919, S. 58.)

mechanische Beeinflussungen, daß dadurch schon ein Teil der Desquamation erklärt wird. Eine lebhafte Autolyse scheint die Desquamation noch zu begünstigen. Wenn man nun, wie es Heinemann getan hat, die Schilddrüse durch frühzeitige Einspritzung erhärtender Flüssigkeiten nach dem Tode des Kindes in situ fixiert, kann man die Desquamation weitgehend verhüten. Daraus ergibt sich klar, daß wir es nur mit einem postmortalen Vorgang zu tun haben. Sieht man von dieser mehr nebensächlichen Desquamation ab, so handelt es sich bei der Str. diff. par. neonatorum um eine gleichmäßige Vergrößerung des Schilddrüsengewebes, nicht etwa nur um eine stärkere Hyperämie.

Eine zweite Gruppe von Strumen ist die Str. diffusa colloides. Mit dieser Kropfform haben wir uns ganz besonders beschäftigt, weil sie den größten Prozentsatz unseres operativ gewonnenen Materials darstellt. Wir glauben, daß der Ausdruck Struma diffusa colloides nicht erschöpfend ist, weil er zu viel verschiedene Gruppen umfaßt. In Deutschland ist Hellwig der erste gewesen, welcher an dem Freiburger Material eine strengere Scheidung zwischen der makro- und der mikrofollikulären Form durchzuführen versuchte. Sowohl das makroskopische wie das mikroskopische Aussehen dieser Schilddrüsen ist etwas verschieden. Beide zeigen gegenüber dem mehr fleischigen Aussehen der Neugeborenenstruma den charakteristischen lebhaften Glanz der kolloidreichen Struma. Der Unterschied zwischen den beiden Formen von Kolloidstruma besteht darin, daß man bei der makrofollikulären Form schon mit bloßem Auge die relativ großen, oft sogar zystisch erweiterten kolloidgefüllten Follikel erkennen kann, während bei der mikrofollikulären Form das schwieriger ist und oft nur mit der Lupe gelingt. Zwischen den beiden Formen gibt es allerlei Übergänge, so daß die Unterscheidung makroskopisch nicht immer leicht ist. Trotzdem sollte aus später zu besprechenden Gründen die Unterscheidung durchgeführt werden, wie das mikroskopisch ohne weiteres gelingt. Die makrofollikulären Strumen, die in der Regel ihrem ganzen Gewicht nach viel größer sind als die mikrofollikulären, zeigen nun auch im mikroskopischen Bilde auffallend große Follikel. Wie in der normalen Schilddrüse wechselt natürlich auch hier der Durchmesser der einzelnen Follikel. Es gibt neben auffallend großen auch mittlere und kleinere. Das Wichtige ist die durchschnittliche Vergrößerung aller Follikel. Der Kolloidgehalt ist zwar sehr reichlich, aber in der Regel sehr dünnflüssig. Wie ich später noch erwähnen werde, hat Hellwig diese Form der makrofollikulären Kolloidstruma vorwiegend im Pubertätsalter gefunden. Bei dem Versuch, diese makrofollikuläre Struma mit den klinischen Symptomen in Beziehung zu setzen, ergaben sich allerlei Schwierigkeiten. Diese konnten erst überwunden werden, als eine weitere histologische Analyse dieser Formen durch

Bürkle de la Camp eine weitere Trennung dieser Strumaform in zwei Untergruppen ermöglichte. Bürkle de la Camp unterscheidet nämlich eine proliferierende und eine nicht-proliferierende Form der makrofollikulären Struma. Die proliferierende Form ist charakterisiert durch die Entwicklung der sogenannten Proliferationsknospen innerhalb der einzelnen Follikel. Schon die Untersuchung der gewöhnlichen Schilddrüse zeigt, daß sich der einzelne Follikel in bezug auf seine epitheliale Bekleidung nicht ganz gleichmäßig verhält. In der Regel läßt sich eine gewisse Differenz in der Dicke der Epithelschicht in dem Sinne erkennen, daß auf der einen Seite des Follikels das Epithel ein wenig höher ist als auf der anderen. Bei schneller wachsenden Follikeln, wie sie gerade in der diffusen makrofollikulären Schilddrüse vorkommen, tritt nun diese Differenzierung noch viel schärfer hervor. Man gewinnt durchaus den Eindruck, daß ein jeder Follikel innerhalb seiner epithelialen Auskleidung noch eine besondere Keimschicht besitzt, so wie das Gesamtläppchen seine Keimschicht in dem sogenannten Zentralkanälchen hat. Diese Keimschicht des Follikels ist durch die Existenz eines kubischen bis fast zylindrischen Epithels ausgezeichnet, während die übrige Zirkumferenz des Follikels ein mehr niedriges und an der der Keimschicht gegenüberliegenden Stelle ein direkt abgeplattetes Epithel aufweist. Unwillkürlich gewinnt man den Eindruck, daß der Follikel, während er auf der einen Seite wächst, auf der anderen Seite zu einer Dehnungsatrophie gebracht wird. Es unterliegt für mich keinem Zweifel, daß bei besonders lebhaftem Wachstum der Follikel, wie es gerade in den follikelreichen Adenomen beobachtet wird, die wir später noch zu besprechen haben, eine direkte Dehnungsruptur der Follikel eintritt, so daß der kolloidhaltige Inhalt frei in das Gewebe ergossen wird. Während nun dieses einseitige Wachstum der Follikel stattfindet, beginnt die Keimschicht oder der Keimfleck des Follikels sich langsam in den Follikelraum vorzustülpen und bildet eine Art warziger Knospe, innerhalb welcher es durch Abschnürung des Epithels zur Neubildung kleinerer Follikel kommt. Indem diese allmählich anwachsen und schließlich auch ihrerseits neue Wachstumsknospen mit neuem Schilddrüsengewebe bilden, kommt es zu einer allgemeinen sehr starken Vergrößerung der ganzen Schilddrüse. Es wiederholt sich also hier noch einmal der Neubildungsprozeß von Schilddrüsenfollikeln, wie er das Wachstum der Neugeborenenschilddrüse begleitet. Der Unterschied ist nur der, daß hier die Neubildung an bereits fertigen Follikeln und nur an bestimmten Stellen derselben vor sich geht, während in der Neugeborenenschilddrüse eine ganz gleichmäßige und diffuse Abschnürung neuer Follikel aus den alten stattfindet, bei welchem Abschnürungsprozeß nur das Zentralkanälchen als nicht völlig verbrauchtes Material dauernd zurückbleibt. Es ist

sehr wahrscheinlich, daß gerade die aus dem Zentralkanälchen hervorgehenden größeren Follikel die eben beschriebenen Wucherungsprozesse besonders lebhaft zeigen. Dafür spricht die häufig zu beobachtende mehr zentrale Lage der Follikel mit Wachstumsknospen innerhalb eines Läppchens. Aber es soll ausdrücklich betont werden, daß auch die gewöhnlichen Follikel an diesen Wachstumsprozessen teilnehmen können. Wir haben vorgeschlagen, diese Form der makrofollikulären Struma als Struma diff. coll. macrofollicularis proliferans zu bezeichnen.

Von ihr unterscheidet sich die andere Form der makrofollikulären Struma allein dadurch, daß diese Proliferationsvorgänge fehlen oder nur noch selten zu beobachten sind. Nur hier und da begegnet man noch einer Wachstumsknospe. Man hat den Eindruck, als ob die Wachstumsenergie der Schilddrüse erschöpft und ein endgültiges Stadium erreicht sei.

Noch immer aber besitzt diese Struma die großen Follikel mit relativ dünnem Kolloid und ist daher makroskopisch von der anderen Form kaum zu unterscheiden. Wir bezeichnen sie als die nichtproliferierende Form der diffusen Kolloidstruma. Es sei besonders betont, daß wir in den Lymphbahnen dieser Strumen kein besonderes Kolloid gefunden haben.

Von der makrofollikulären Kolloidstruma trennen wir die mikrofollikuläre Form. Die Schilddrüse ist im ganzen vergrößert und kolloidreich. Die Follikel sind durchschnittlich größer als bei der normalen Schilddrüse, aber nicht mehr so groß, wie bei der makrofollikulären Form. Das Kolloid ist eingedickt. Wir betrachten diese Form als identisch mit Wegelins Gebirgskropf.

Außer den diffusen Kolloidstrumen haben wir als weitere Form die diffuse parenchymatöse Struma hervorzuheben. Sie stellt im wesentlichen nichts anderes dar, als eine lebhaft vergrößerte Neugeborenenstruma, bei welcher die Kolloidbildung ganz zurücktritt, die Follikel nur aus einem engen Hohlraum mit hohem, fast zylindrischem Epithel bestehen; die einzelnen Läppchen sind vergrößert, die Zahl der Follikel ist deutlich vermehrt. An den Zentralkanälchen mit ihrer langgestreckten Form kommen oft basedowähnliche Bilder zustande. Bei dieser Strumaform geht die Neubildung der Follikel noch nach dem Neugeborenentypus vor sich. Die Differenzierung der einzelnen Follikel ist noch nicht in dem Maße eingetreten, wie es für die diffuse Kolloidstruma so charakteristisch ist. Auch in dem Mangel an Kolloidbildung zeigt sich der mehr jugendliche Typus dieser Struma. Wir haben sie hier an vierter Stelle aufgeführt, weil sie in unserem Material sehr zurücktritt.

Von dieser diffusen parenchymatösen Struma ist die sogenannte Basedow-Schilddrüse grundsätzlich zu trennen, weil sie keine

wirkliche kropfige Vergrößerung, sondern vorwiegend einen hyperplastischen Zustand der Schilddrüse darstellt, der weniger mit Neubildung von Follikeln, als mit eigenartiger Umwandlung der vorhandenen Follikel verbunden ist. Ich brauche die charakteristischen Merkmale der Basedow-Schilddrüse mit der Umwandlung der Follikelepithelien zu hohem Zylinderepithel, mit der Neigung zur epithelialen Papillenbildung, nicht besonders zu beschreiben; sie sind allgemein bekannt. Die Basedow-Schilddrüse pflegt auch durch ihren reichlichen Gehalt an lymphatischen Knötchen ausgezeichnet zu sein. Doch muß ich betonen, daß diese lymphatischen Knötchen auch bei der diffusen Kolloidstruma, besonders bei ihrer proliferierenden Form zu finden sind, wenn auch nicht so reichlich wie bei der Basedow-Schilddrüse.

Von der Basedow-Schilddrüse wäre die eigentliche Basedow-Struma zu unterscheiden. Hier handelt es sich um wirkliche Vermehrung des Schilddrüsengewebes, in der Regel um eine Str. diff. colloides, welche nachträglich eine partielle oder totale Umwandlung in eine Basedow-Schilddrüse erfahren hat. Diese Schilddrüsen sind durch ihre besondere Größe von den gewöhnlichen Basedow-Schilddrüsen zu unterscheiden, gleichen ihr aber in bezug auf das mehr fleischige Aussehen und in bezug auf den mikroskopischen Befund. Je deutlicher noch die Reste der alten Kolloidstruma vorhanden sind, um so bunter wird sich das mikroskopische Bild gestalten. Ob es auch eine Umwandlung der diffusen parenchymatösen Struma in eine echte Basedow-Schilddrüse gibt, muß ich dahingestellt sein lassen, da wir sichere Fälle dieser Art nicht beobachtet haben; doch ist eine solche Umwandlungsfähigkeit der diffusen parenchmyatösen Struma nicht auszuschließen. Gewisse Beobachtungen der Wiener Schule sprechen dafür.

Was wir bisher besprochen haben, betrifft nur die diffusen Formen der Struma, auf welche ich aus früher dargelegten Gründen den Hauptwert lege. Diese diffuse Form der Struma wird nun dadurch kompliziert, daß in ihr, mehr oder weniger reichlich und mehr oder weniger deutlich, Adenombildungen zustande kommen. Je deutlicher noch die diffuse Vergrößerung der Schilddrüse neben den Knotenbildungen hervortritt, um so mehr werden wir von einer Struma diffusa et nodosa sprechen. Je mehr die diffuse Vergrößerung hinter den Knoten verschwindet, um so mehr ist die Bezeichnung Str. nodosa simplex am Platze. Über die verschiedenen Arten dieser adenomatösen Knotenbildungen habe ich mich schon vorher geäußert. Man sollte im wesentlichen zwei Formen der Knotenbildungen unterscheiden: erstens solche Formen, bei denen die Adenombildungen noch im wesentlichen Fortschreiten sind. Je nach der Struktur würde man diese als Str. nod. parenchymatosa oder Str. nod. colloides zu trennen haben, wobei letztere wieder in die

proliferierende oder nichtproliferierende Form zerlegt werden kann. Gegenüber diesen mehr progressiven Formen der Adenome würden die Involutionsformen als Str. nod. fibrosa, Str. nod. cystica, haemorrhagica usw. zu bezeichnen sein. Wenn ich erwähne, daß auch in den adenomatösen Knoten basedowartige Veränderungen auftreten können, so daß wir von einer Str. nod. basedowificata sprechen, so hätte ich alles gesagt, was über die von uns beobachteten Strumenformen zu sagen wäre. Ich sehe dabei von den sogenannten malignen Strumen völlig ab, weil sie ein Kapitel für sich darstellen.

Will man nun diese verschiedenen Strumen in ihrer funktionellen Bedeutung beurteilen, so wird man am besten tun, zunächst einmal die Altersklassen zu berücksichtigen, innerhalb welcher diese verschiedenen Kropfformen auftreten. Erst dann bekommt man das richtige Bild über den Lebenslauf des Kropfes, wenn ich mich so ausdrücken darf, und über seine Beziehungen zum Lebenslauf der Schilddrüse. Wenn ich das Freiburger Material allein berücksichtige, so ergeben sich folgende Verhältnisse: Beim Neugeborenen findet sich in erster Linie die Str. diff. parenchymatosa simplex. Relativ selten haben wir diese auch noch in der Präpubertät oder gar nach der Pubertät beobachtet. Bei der badischen Bevölkerung, von der ich hier im wesentlichen spreche, wird sie anscheinend sehr schnell verdrängt oder abgelöst durch die Str. diff. colloides, und zwar in erster Linie durch die makrofollikuläre Form. Da wir aus dem Kindheitsalter bis zum Eintritt des Zahnwechsels so gut wie keinen Kropf zugesandt erhalten haben, so dürfen wir daraus schließen, daß der Neugeborenenkropf bald wieder verschwindet, und daß erst mit der Präpubertätsperiode, etwa zwischen dem 8. und 12. Lebensjahr, ein neues kropfiges Anwachsen der Schilddrüse eintritt, welches sich in der Pubertätsperiode, zwischen dem 12. und 18. Lebensjahr, noch lebhaft steigert. Hier finden wir, wie unsere Tabelle zeigt, vorwiegend die diffusen makrofollikulären proliferierenden Kolloidstrumen. Sie sind für das Land Baden und für das Schwarzwald- und Odenwaldgebiet der richtige Pubertätskropf. Diese Form überwiegt alle anderen Formen, insbesondere auch die knotenhaltigen Formen, die in der Präpubertät nur ganz selten von uns beobachtet, erst in der Pubertät deutlicher werden. Man gewinnt ganz den Eindruck, als wenn unter dem Einfluß der diffusen Schwellung in Gestalt der Pubertätsstruma nun auch die Adenomkeime deutlicher werden und schneller heranwachsen, ohne daß sie aber zu dieser Zeit schon das Bild beherrschen.

In der Postpubertätsperiode, vom 19. bis 25. Lebensjahr, sehen wir die proliferierende Form der makrofollikulären Kolloidstruma mehr und mehr in die nichtproliferierende Form übergehen, vereinzelt taucht sogar die mikrofollikuläre Form auf. Nach Abschluß

des Längenwachstums ändert sich mit zunehmendem Alter auch das Bild des Kropfes mehr und mehr. Die diffuse makrofollikuläre Kolloidstruma tritt gegenüber der Pubertätsperiode an Zahl erheblich zurück, wenn sie auch nicht ganz verschwindet, sondern in einzelnen Fällen bis in das höhere Alter hinein beobachtet werden kann. Die Regel aber ist, daß die mikrofollikuläre Form und besonders die adenomatöse Form in den Vordergrund treten.

In der absteigenden Periode des Lebens, d. h. nach dem 45. Lebensjahre, finden sich die diffusen makrofollikulären Kolloidstrumen nur noch ganz spärlich, und zwar auffallenderweise im höheren Greisenalter, wie wenn hier, ähnlich wie bei der Umbildung des Knochenfettmarks in rotes blutbildendes Mark, eine Art Aufflackern der jugendlichen Funktionen des Organismus stattfindet. Nur die mikrofollikulären Formen der Kolloidstruma lassen sich bis in das höhere Alter nachweisen. Die parenchymatösen finden sich ganz vereinzelt. Dagegen treten nun die knotigen Formen um so deutlicher hervor, und zwar vor allem deswegen, weil das gewöhnliche Schilddrüsengewebe auch nach vorausgegangener strumöser Wucherung mit zunehmendem Alter eine Art Rückbildung, eine Altersatrophie, erfährt, von denen die adenomatösen Knoten als echte Geschwülste nicht oder doch nur im Sinne eines leicht hemmenden Wachstumseinflusses betroffen werden.

Wenn ich auch die Basedow-Schilddrüse nicht unter die echten Strumen einreihen darf, so möchte ich doch darauf hinweisen, daß sich die Basedow-Schilddrüse von der Präpubertät ab durch die ganze aufsteigende Periode des Lebens nachweisen läßt, und zwar in ganz gleichartiger Form, während sie in der absteigenden Periode des Lebens in Baden so gut wie gar nicht, in Norddeutschland selten, wenn auch etwas häufiger als hier beobachtet wurde.

Wie sollen wir uns nun nach dieser Verteilung der Strumenformen auf die verschiedenen Altersklassen die Entwicklung des Kropfes vorstellen? Wir haben schon oben ausgeführt, daß die sogenannte knotige Kropfbildung sozusagen etwas Sekundäres ist, abhängig von der diffusen Kropfbildung, so daß für uns in erster Linie die schon früher gestellte Frage zu beantworten bleibt, wie entsteht der diffuse Kropf? Auch hier schien uns ein Vergleich mit dem Schilddrüsenmaterial kropffreier Länder, besonders der norddeutschen Tiefebene, erwünscht. Wir hatten ja schon darauf hingewiesen, daß sowohl nach unseren Untersuchungen wie nach den bestätigenden Untersuchungen der Schweizer Autoren das Durchschnittsgewicht der Badischen und Schweizer Schilddrüsen von der fetalen Zeit ab bis zur Höhe des Lebens und darüber hinaus ein größeres ist als bei den Tieflandschilddrüsen. Damit war aber noch nicht gesagt,

daß die Tieflandschilddrüsen nicht ähnliche Veränderungen während des Lebens erleiden wie die Gebirgslandschilddrüsen. Ein Blick in die Literatur und eigenes Studium der Verhältnisse in Norddeutschland zeigte nun, daß wir auch dort genau wie in den Gebirgsländern ein An- und Abschwellen der Schilddrüse während des Lebens zu beobachten haben. Nur ist man nicht geneigt, diese Schwellungen als Kropfbildungen zu bezeichnen, wohl aus dem einfachen Grunde, weil sie — im Gegensatz zu den Kropfländern — keinen so erheblichen Umfang annehmen und auch keine dauernde Vergrößerung der Schilddrüse zu hinterlassen pflegen. Es unterliegt aber keinem Zweifel, daß wir auch bei den Tieflandschilddrüsen eine Neugeborenenschwellung und ebenso eine Präpubertäts- und Pubertätsschwellung beobachten können [1]). Man muß daher ganz generell für die Schilddrüsen aller Länder, sowohl der Tieflands- wie der Gebirgsländer, der kropffreien und der kropfigen Gegenden, bestimmte Lebensperioden der Schilddrüse unterscheiden, welche man am besten folgendermaßen einteilt:

1. die Neugeborenenschwellung der Schilddrüse,
2. die Rückbildung in der Kindheitsperiode,
3. die Präpubertäts- und Pubertätsschwellung der Schilddrüse,
4. die Rückbildung in der Postpubertätsperiode,
5. die normale Schilddrüse des Erwachsenen in der aufsteigenden Periode des Lebens,
6. die Altersatrophie der Schilddrüse in der absteigenden Periode des Lebens,
7. fragliches Wiederaufflackern der Schilddrüsenfunktion im Greisenalter.

Wenn diese Auffassung richtig ist, so nimmt es uns nicht wunder, daß in Kropfländern die eigentlichen diffusen Kröpfe besonders dann auftreten, wenn schon normalerweise eine Hyperfunktion der Schilddrüse vorhanden ist oder einsetzt, d. h. einmal beim Neugeborenen, das andere Mal in der Präpubertät und Pubertät. Der ganze Unterschied zwischen kropfigen und kropffreien Ländern besteht darin, daß die physiologischen Schwellungen der Schilddrüse in den Kropfländern einen ungewöhnlich hohen Grad erreichen, so daß sie eben als diffuse Kröpfe imponieren. Man könnte das auch so ausdrücken, daß die Schilddrüse in Kropfländern förmlich sensibilisiert ist, so daß sie unter dem Einfluß der physiologischen Schwellungs- und Wucherungsreize ganz besonders stark reagiert. Da wir nun oben ausgeführt haben, daß in allen Schilddrüsen sowohl in den

1) Statistische Untersuchungen über die physiologische Gewichtskurve der Schilddrüse (absolut und relativ zur Körpergröße) sollten gerade in kropffreien oder kropfarmen Ländern (Japan, Mandschurei) vorgenommen werden.

kropffreien, wie in den Kropfländern, die Adenomkeime sich entwickeln, und zwar ausgerechnet in dem Präpubertätsalter, so erscheint es leicht verständlich, daß die stärkere Pubertätsschwellung in den Kropfländern auch zu einer stärkeren Entwicklung der Adenomkeime führen muß. Wenn nun in der Postpubertät eine allgemeine Rückbildung der Pubertätsschwellung vor sich geht, so werden in den kropffreien Ländern die nur schwach gereizten Adenomkeime sich entweder auch zurückbilden, oder nur ein sehr langsames Wachstum zeigen, so daß sie im späteren Leben kaum bemerkbar werden. jedenfalls selten klinisch hervortreten, während sie anatomisch und histologisch sehr wohl nachweisbar sind. Dagegen werden in den Kropfländern die durch die stärkere Pubertätsschwellung förmlich gereizten Adenomkeime auch eine sehr lebhafte Entwicklung erfahren, an der Postpubertätsrückbildung nicht teilnehmen und während

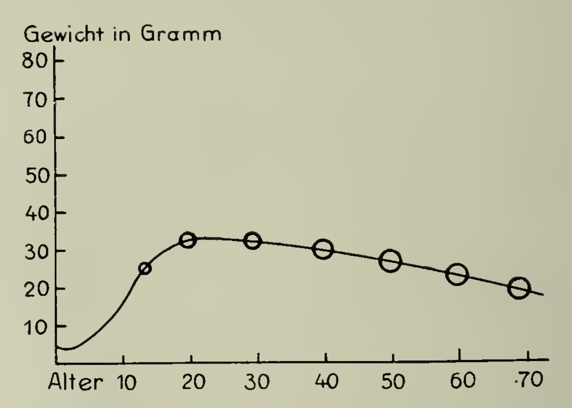


Fig. 27. Gewichtskurve der Schilddrüse in den sog. kropffreien Ländern. Die Kreise bedeuten das Wachstum der Adenomknoten (nach Bürkle-de la Camp).

des ganzen Lebens weiter wachsen, so daß sie schließlich auch klinisch das ganze Bild beherrschen und wie bis vor kurzem, wie oben ausgeführt, dem ganzen Kropfleiden seinen Stempel aufdrücken werden. Wir sehen aber aus dieser vergleichenden Betrachtung ohne weiteres, daß das knotige Kropfleiden nicht das eigentliche Kropfleiden ist, sondern in dem diffusen Kropfleiden wurzelt. Ich habe mir erlaubt, die verschiedenen Wachstumskurven der Schilddrüsen in einem kropfarmen und in einem kropfreichen Lande, wie sie die norddeutsche Tiefebene und das süddeutsche Gebirgsland darstellen, hier aufzuzeichnen. Sie sehen, daß die Wachstumskurve in Süddeutschland gegenüber der Wachstumskurve in Norddeutschland, wie sie sich aus den verschiedenen Gewichten errechnen läßt, ganz im allgemeinen höher liegt, und daß in dieser höher liegenden Wachstumskurve auch die Knotenbildungen sehr viel deutlicher hervortreten (s. Fig. 27 und 28).

In diesen Wachstumskurven sind die besonderen Schwellungen um die Zeit der Geburt und in der Pubertät nicht besonders sichtbar gemacht. Aus allem, was wir ausgeführt haben, geht hervor, daß wir es bei dem Kropfproblem in erster Linie mit dem diffusen Kropf zu tun haben. Daß dieser aber wieder auf das engste mit den physiologischen Schwankungen der Schilddrüsenentwicklung oder Schilddrüsentätigkeit zusammenhängt. Es muß daher die Kropffrage in zwei Unterfragen zerlegt werden. Erstens, warum kommt es in allen Ländern, auch in den kropffreien, zu gesetzmäßigen physiologischen Schwellungen in bestimmten Altersperioden, wozu wir noch die menstruellen und die Schwangerschaftsschwellungen der Schilddrüse beim weiblichen Geschlecht rechnen dürfen. Und zweitens, warum erfahren diese physiologischen Schwellungen der Schilddrüse gerade in den sogenannten Kropfländern eine derartige Steigerung, daß daraus das eigentliche

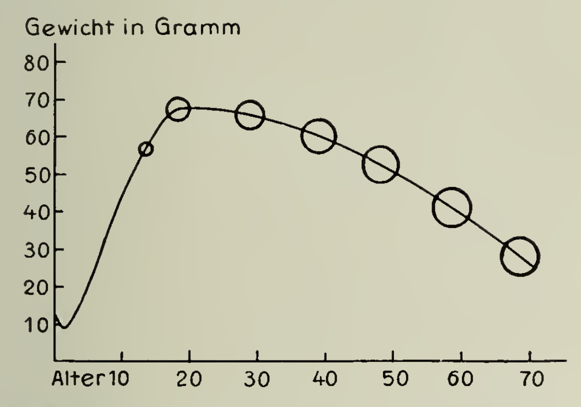


Fig. 28. Gewichtskurve der Schilddrüse in den sog. Kropfländern. Die Kreise bedeuten das Wachstum der Adenomknoten (nach Bürkle-de la Camp).

Kropfleiden erwächst. Es scheint mir durchaus notwendig, daß zunächst die erste Frage, nämlich die nach den physiologischen Schwellungen der Schilddrüse, gelöst werden muß, ehe man die zweite Frage, nämlich die nach der kropfigen Schwellung überhaupt, beantworten kann.

Man könnte nun einwenden, daß die gewöhnliche Pubertätsschwellung etwas ganz anderes ist, als die Schwellung der Pubertätsstruma in den kropfigen Gegenden. Es läßt sich aber durch vergleichende Untersuchungen zeigen, daß die Pubertätsschwellungen in nichtkropfigen Ländern, wenn sie wegen ihrer besonderen Stärke Erscheinungen machen und zur Operation gelangen, ganz das gleiche histologische Bild aufweisen, wie die Pubertätsstruma der Kropfländer. Daraus geht also hervor, daß die Pubertätsstruma nichts anderes ist als eine übertriebene Pubertätsschwellung. Worauf ist nun letztere zurückzuführen? Welches sind die auslösenden Momente? Liegen sie

außerhalb der Schilddrüse, etwa in der Keimdrüse oder im Körper überhaupt? Sind die Schilddrüsenveränderungen etwas Sekundäres, oder sind sie das Primäre? Wird von dem Körper zu viel Substanz gebraucht oder von der Schilddrüse zu viel Substanz gebildet? Ist das Sekret der Pubertätsschilddrüse echtes Thyroxin oder nicht? Ist die Erregbarkeit des Pubertätsalters auf die Wachstumsvorgänge oder auf die erhöhte Tätigkeit der Schilddrüse zurückzuführen? Läuft die Steigerung des Grundumsatzes der Wachstumsgeschwindigkeit parallel oder nicht? Ist der etwa erhöhte Grundumsatz dieser Periode auf einen vermehrten Thyroxingehalt im Körper zurückzuführen oder nicht? Welcher der beiden Komplexe des Thyroxins ist in der Pubertätsperiode hauptsächlich wirksam? Der die Metamorphose begünstigende Jodkomplex oder die den Stoffwechsel beschleunigende Azethylgruppe? Wir müssen bekanntlich das Pubertätsalter in zwei Perioden zerlegen, in eine Periode des Längenwachstums, die man auch als Wachstumsperiode allein bezeichnen könnte, und in eine spätere Periode des Breitenwachstums, die man auch als die Periode der Metamorphose bezeichnen könnte. Wirkt das Thyroxin in beiden Abschnitten der Pubertätsperiode gleichartig oder in der einen mehr durch die Jodgruppe, in der anderen mehr durch die Azethylgruppe? Mir ist nicht bekannt, wie weit etwa die ausländische Forschung diesen Fragen näher getreten ist. Ich kann nur die interessanten Versuche von Uhlenhuth erwähnen, welcher zeigen konnte, daß die Schilddrüse zwei Substanzen enthält, von denen die Jodgruppe bei den Kaulquappen die Metamorphose, die andere Gruppe das Wachstum befördert. Swingle erreichte mit Jod allein die Metamorphose. In Deutschland liegt noch kein derartig verarbeitetes Material vor, so daß ich auch hierzu keine Stellung nehmen kann.

Das einzige, was wir wissen, ist eigentlich nur das, daß man durch kontinuierliche kleine Jodgaben den Pubertätskropf beeinflussen kann. Das haben in Bestätigung der Angaben von Marine und Lenhart die Schweizer Untersuchungen sowie auch neuere Untersuchungen in Deutschland gezeigt. Diese Versuche sind bisher nur in Kropfländern durchgeführt worden, dagegen nicht in kropffreien Ländern. Wie daher eine leicht erhöhte Jodzufuhr auf die Entwicklung der gewöhnlichen Pubertätsschwellung wirken könnte, wissen wir nicht. Es ist aber sehr wohl anzunehmen, daß auch hier eine Wirkung vorhanden ist. Wie ist dann diese Wirkung zu erklären? Nach dem histologischen Bilde nur so, daß durch die Einführung des Jods irgendeine Veränderung des Schilddrüsenkolloids statthat, durch welche dasselbe zähflüssiger gemacht, sozusagen eingedickt wird. Worauf diese Eindickung beruht, ist uns bis jetzt noch ganz unbekannt. Jedenfalls kann sie die verschiedensten Gründe haben. Man könnte daraus schließen, daß die erhöhte Tätigkeit der Schilddrüse

im Pubertätsalter, deren Ursachen wohl außerhalb der Schilddrüse zu suchen sind, um so lebhafter abläuft, je weniger Jod gleichzeitig der Schilddrüse zur Verfügung steht. Man könnte geradezu von einer Jodinsuffizienz im Pubertätsalter sprechen. Man würde dann begreifen, daß in den sogenannten Kropfländern, wo angeblich der Jodmangel der Nahrung Ursache der Kropfbildung sein soll, der physiologische Jodmangel der Pubertätsperiode eine krankhafte Steigerung erfährt, die sich in der Bildung des diffusen Kropfes kundgibt. Doch muß man vorsichtig sein und auch an den erhöhten Kalkstoffwechsel der Pubertätsperiode denken.

Wenn ich hier von Hyperthyreose spreche, so geschieht das mehr aus alter Gewohnheit, denn aus Überzeugung. Worauf der eigentümliche Komplex der allgemeinen Reizbarkeit des Organismus bei der sogenannten Hyperthyreose beruht, wissen wir nicht. Die schon von Blum verfochtene Anschauung, daß die Schilddrüse ein Entgiftungsorgan ist, welches diese Entgiftung von Eiweißabbaukörpern mit Hilfe des Jod vollzieht und daß der sogenannte Hyperthyreodismus keine Überschwemmung des Körpers mit fertigem Schilddrüsensekret, sondern mit unfertigen, nicht genügend entgifteten Stoffwechselprodukten ist, kommt wieder zu Ehren. Auf die verschiedene Wirksamkeit des Jodkomplexes und des jodfreien Komplexes haben auch Kendall und Uhlenhuth hingewiesen. Vor allem betont Janney die Unzulänglichkeit der Hyperthyreosentheorie, wie ich glaube, mit Recht.

Ich will damit nicht sagen, daß nun etwa das sogenannte Kropfherz auf einer toxischen Schädigung des Herzmuskels beruht, wie das Hashimoto auf Grund seiner Experimente mit Schilddrüsenfütterung behauptet hat. Ich habe an dem großen Freiburger Sektionsmaterial mit allen Arten von Kröpfen nichts derartiges in irgendwie gesetzmäßiger Form gefunden. Auch Beziehungen zwischen Kropf und Nebennierenrinde, wie sie gerade von amerikanischen Kollegen behauptet werden (Marine, Herring), die wir in einem so ausgesprochenen Kropfland sicher hätten finden müssen, konnten wir bisher nicht einwandfrei nachweisen.

Ob der Tod nach Basedowoperation auf zu geringer Jodspeicherung des Körpers beruht, so daß man zur Verhütung des Todes sofort post operationem Jod zuführen soll, wie Plummer anrät, kann ich nicht beurteilen.

Wie erklären sich aber die eigentümlichen Erregungszustände, die sogenannten Erscheinungen der Hyperthyreose, die gerade im Pubertätsalter beobachtet werden. Sie können natürlich ganz unabhängig von der Pubertätsstruma auftreten. Das war gerade die Frage, die wir weiter zu beantworten suchten. Bestehen zwischen Pubertätsstruma und hyperthyreotischen Erschei-

nungen irgendwelche Beziehungen? Durch die Untersuchungen von Hellwig und Bürkle-de la Camp scheint mir an unserem Material bewiesen zu sein, daß die Erscheinungen der Hyperthyreose, soweit sie nicht auf Basedowveränderungen zurückgeführt werden müssen, so gut wie ausschließlich mit gewissen proliferierenden Formen der Struma colloides zusammenhängen, gleichgültig, ob es sich dabei um die mehr diffuse Form oder die knotige Form handelt. Aus unserer Statistik geht ohne weiteres hervor, daß es wiederum vorwiegend die diffusen oder gemischten Formen sind, welche das Bild der Hyperthyreose hervorrufen, weniger dagegen die knotigen Formen proliferierender Kolloidstruma. Auch waren die stärksten Symptome gerade bei den diffusen Formen vorhanden. Hellwig hat auch nachweisen können, daß diese proliferierenden Formen der Pubertätsstruma mit einem erhöhten Grundstoffwechsel verbunden waren. Bei den nichtproliferierenden Formen der Kolloidstruma fehlten dagegen die Erscheinungen der Hyperthyreose. Grundstoffwechseluntersuchungen sind hier noch nicht in ausreichendem Maße angestellt worden. Nehmen wir die bekannten Erfahrungen von der Basedow-Schilddrüse hinzu, so können wir auf Grund unserer histologischen und klinischen Beobachtungen den Schluß ziehen, daß es drei verschiedene Formen von Hyperthyreose gibt:

1. Die Hyperthyreose bei Basedow-Schilddrüse, die schwerste Form der Hyperthyreose (oder Dysthyreose). Sie ist in keiner Weise lokalistisch begrenzt, mit ihren klinischen Erscheinungen vorwiegend auf die aufsteigende Periode des Lebens verbreitet.
2. Bestimmte Fälle der Pubertätsschilddrüse und der ihr in Kropfländern entsprechenden Struma diffusa macrofollicularis, soweit sich beide im proliferierenden Stadium befinden. Sie zeigen schwächere Symptome der Hyperthyreose als der Basedow, bilden aber einen großen Teil der Formes frustes des Basedow. Sie sind als Pubertätsschwellung weniger lokalistisch, als Pubertätskropf lokalistisch begrenzt. Sie sind auf die Pubertäts- und Postpubertätsperiode beschränkt und treten nur in vereinzelten Ausläufern in die spätere Altersperiode über.
3. Die Struma nodosa colloides macrofollicularis proliferans. Sie zeigt, von Ausnahmen abgesehen, ebenfalls nur schwächere Grade der Hyperthyreose; durchschnittlich noch geringere als die diffuse Form der proliferierenden Kolloidstruma. Sie ist lokalistisch begrenzt und findet sich vorwiegend in der Postpubertäts- und in der späteren aufsteigenden Periode des Lebens, fehlt dagegen fast ganz in der absteigenden Periode desselben.

Im Gegensatz dazu finden sich keine Zeichen von Hyperthyreose und eher Zeichen von Hypothyreose in denjenigen Strumafällen, wo eine nichtproliferierende Form der makrofollikulären Kolloidstruma, oder das weitere Rückbildungsstadium der mikrofollikulären Kolloidstruma, oder eine der gewöhnlichen nodösen Strumen mit mehr oder weniger deutlicher Atrophie des Schilddrüsengewebes vorliegt.

Wir wollen ausdrücklich hervorheben, daß sich die Parallelisierung von hyperthyreotischen Erscheinungen und Kropfformen nur auf das Pubertätsalter und die aufsteigende Periode des Lebens bezieht, nicht dagegen für die Kindheit und schließlich auch nicht für das Greisenalter zutrifft. In diesen beiden Fällen scheint der Organismus in anderer Weise so stark beeinflußt zu sein, daß er auf eine veränderte Schilddrüsentätigkeit nicht in dem gleichen Sinne wie sonst reagiert. Jedenfalls kann man bei Kindern diffuse parenchymatöse Strumen, vor allem richtige Basedowstrumen finden, ohne daß, von vereinzelten Ausnahmen abgesehen, irgendwelche klinischen Symptome der Hyperthyreose bestehen.

Wir haben schließlich das uns freundlichst von norddeutschen Kliniken zur Verfügung gestellte Material mit unserem Material verglichen. Die Zahl von Schilddrüsenvergrößerungen, die in Norddeutschland operiert werden, ist eine verschwindend geringe gegenüber derjenigen in den süddeutschen Kropfländern. Dennoch läßt sich zeigen, daß die Verteilung der Kropfformen auf die verschiedenen Lebensalter fast ganz die gleiche ist wie in Freiburg. Das beweist erst recht, daß hier eine Gesetzmäßigkeit vorliegen muß, welche in erster Linie mit dem Entwicklungsgang der Schilddrüse zusammenhängt und in den Kropfländern durch ein uns vorläufig noch unbekanntes Moment in das Groteske übertrieben wird. Auffallend ist vor allem, daß in Norddeutschland die knotigen Formen der Strumen ganz zurücktreten, entsprechend der geringen Zahl von Pubertätsstrumen, während sie in Süddeutschland und Mitteldeutschland im höheren Alter vorwiegen. Diese Statistik stimmt mit derjenigen von Boothby über die Altersklassen des toxischen Adenoms gut überein. Eine einzige Ausnahme machen die Befunde der Wiener Schule. Hier finden sich im Pubertätsalter statt der diffusen proliferierenden Kolloidstruma vorwiegend diffuse parenchymatöse Strumen, die man wohl mit Recht als eine Art Vorstufe oder jugendlichere Stufe der diffusen proliferierenden Kolloidstruma auffassen kann. Warum gerade in Wien diese Form vorherrscht, ist uns unbekannt. Ich glaube, daß die in Amerika von Goetsch beschriebenen Formen der diffusen Adenomatose der Schilddrüse mit dem Wiener Pubertätskropf viel Verwandtes hat. Solange wir die endogenen und exogenen Faktoren nicht genauer kennen, welche die Funktion der Schilddrüse in den verschiedenen Altersperioden beeinflussen, wird uns Puber-

tätsschwellung und Pubertätskropf, welcher die wichtigste aller Kropfformen ist, vorläufig ein Rätsel bleiben. Jedenfalls hängen die verschiedenen Formen der sogenannten Hyperthyreosen irgendwie zusammen, wie es auch Crile behauptet.

Das ist es, was ich Ihnen in kurzen Zügen über die Badische Kropfforschung der letzten 18 Jahre berichten kann. Sie sehen daraus, daß wir in vielen Punkten, insbesondere bezüglich der Einteilung der Kropfformen zu ganz ähnlichen Ergebnissen wie die ausländischen, besonders die amerikanischen Kollegen gekommen sind. Auch sie unterscheiden, allerdings mehr vom klinischen Standpunkte aus, im wesentlichen die Basedowstruma, die diffuse Kolloidstruma und das toxische Adenom. Ich habe mit großem Interesse die Arbeiten der Kollegen Marine u. Lenhart, Kendall, Plummer, Boothby u. Erwin gelesen und mich davon überzeugt, daß in der histologischen Deutung kaum wesentliche Unterschiede bestehen, wenn auch Boothby sagt, daß die toxischen Adenome größtenteils degeneriert gewesen wären. Das stimmt mit unseren Befunden gar nicht überein, wohl aber mit Wilson, der bei Hyperthyreosen kolloidreiche Knoten fand. Auch in der klinischen Bewertung der drei Gruppen ist ein auffallender Unterschied vorhanden. In Amerika spielt nur die Basedowschilddrüse und das toxische Adenom, unter welchem wir vorwiegend die knotigen proliferierenden, zum Teil auch parenchymatösen Kolloidstrumen verstehen würden, eine Rolle im Hyperthyreodismus. Wir rechnen mit Bewußtsein auch die diffuse Kolloidstruma dazu, freilich nur ein Teil derselben, nämlich die proliferierende Form, besonders wenn sie in der Spätpubertätszeit und noch später gefunden wird. Ich glaube, daß eine solche Scheidung in proliferierende und nichtproliferierende Formen nötig ist, um zu einer Verständigung über das Problem der Pubertätsschilddrüse und des Pubertätskropfes zu kommen. Wenn es gelingen sollte, darüber eine allgemeine Klärung der Ansichten herbeizuführen, so wird der Weg auch für das Verständnis des toxischen Adenoms und der Basedowschildrüse frei gemacht sein. Es wird sich dann erweisen, ob die drei besprochenen Formen hyperthyreotischer Schilddrüsen nicht doch viel enger zusammengehören, als wir heute nach den so ungemein wichtigen Untersuchungen über die Wirkung des Tyroxins annehmen, nach denen wir bekanntlich Basedowschilddrüse und toxisches Adenom scharf voneinander trennen. Wenn die drei hyperthyreotischen Erkrankungen der Schilddrüse nicht in einer primären Störung der Schilddrüse selbst, sondern in einer im übrigen Körper gelegenen Reizwirkung ihre auslösende Ursache haben soll, dann müßten wir für jede der drei Formen eine besondere Disposition annehmen, für die Basedowschilddrüse eine nervöse Disposition, für die Pubertätsschilddrüse eine Wachstumsdisposition, für den Pubertätskropf eine lokalistisch ge-

steigerte Wachstumsdisposition und für das toxische Adenom eine auf dem Boden der lokalistisch beeinflußten Pubertätsschwellung gegebene Geschwulstdisposition. Die Hyperthyreose ist kein reines Kropfproblem, mit welchem sie häufig identifiziert wird, sondern ein besonderes Problem der körperlichen Reizbarkeit. Der Kropf wiederum ist kein lokalistisches Problem, sondern zugleich ein Wachstumsproblem. In dem Pubertätskropf begegnen sich beide Probleme, sowohl das Problem der Reizbarkeit, wie das lokalistische Problem. Deshalb wird diese Kropfform immer das stärkste Interesse unter allen Kropfformen beanspruchen dürfen.

Literatur.

Aschoff, L., Bemerkungen zur Strumafrage. Naturforschende Gesellschaft Freiburg i. Brsg. Sitzung vom 17. 2. 1910. (Deutsche med. Wochenschr. 1910, Nr. 12).

Kloeppel, F. C., Vergleichende Untersuchungen über Gebirgs- und Tieflandschilddrüsen. Zieglers Beitr., Bd. 49, 1910.

Kraemer, Rückbildungsvorgänge in den Adenomen der Schilddrüse. Diss. med. Freiburg, 1911.

Aschoff, L., Über den Kropf. Vortrag auf der Württemberg.-Bad. Ärztetagung, Pforzheim am 5. 11. 22. (Ärztliche Mitteilungen aus und für Baden, 1923, Nr. 7, S. 47).

Bürkle-de la Camp, H., Einteilung der Kröpfe (Einteilung der strumösen Erkrankungen der Schilddrüse von patholog.-anatom. Gesichtspunkten aus, unter Berücksichtigung ihrer klinischen Erscheinungen.) Archiv für klinische Chirurgie, Bd. 130, H. 1/2, 1924, S. 207.

Die amerikanische Literatur findet man in den Mitteilungen von Marine und Lenhart und in den Veröffentlichungen aus der Mayo-Clinic Kendall, Plummer, Boothby.

Die Lichtbilder zu diesem Vortrag sind zu beziehen durch das Bildarchiv Freiburg (Katalognummer 1029—1056).

XIV.

Über die Nierensekretion.

Es ist mir eine besondere Freude, hier in Sendai über ein Problem sprechen zu können, welches Kollege Suzuki seiner Zeit schon mit bestem Erfolg bearbeitet hat. Freilich hat die klinisch-physiologische Erforschung der Nierentätigkeit inzwischen soviel neue Ergebnisse gezeitigt, daß sich auch die Morphologie mit diesen neuen Anschauungen auseinandersetzen muß !. Vor allem erwähne ich hier das Buch von Cushny, welcher bekanntlich die alte Filtrationstheorie von Ludwig wieder zu Ehren gebracht hat. In dieser Theorie spielt der glomeruläre Apparat die Hauptrolle, insofern von ihm aus durch einen Filtrationsprozeß der gesamte provisorische Harn gebildet wird. In den anschließenden gewundenen Kanälchen findet dann eine entsprechende Resorption derjenigen Substanzen statt, die zur Aufrechterhaltung des Schwellenwertes derselben im Blute nötig sind, wie z. B. des Kochsalzes. Subtanzen ohne Schwellenwert wie z. B. der Harnstoff oder körperfremde Substanzen werden garnicht oder nur in ganz geringem Umfange durch die Hauptstücke dem Blute wieder zugeführt. Diese Filtrationstheorie erforderte ein nochmaliges genaues Studium der morphologischen Vorgänge bei der Nierentätigkeit. Wie Sie alle wissen, hat sich als ein vortreffliches Hilfsmittel zum Studium der Nierensekretion die vitale Färbung erwiesen. Ich konnte daher bereits 1913 genauere Mitteilungen über die Karminausscheidung durch die Nieren auf Grund der Suzukischen Studien machen. Es sei mir gestattet hier das wesentliche aus diesen Untersuchungen zu wiederholen, weil sie die Voraussetzungen für die weitere histologische Forschung darstellen.

Das wichtigste Ergebnis war, daß die vitale Färbung der Epithelien der Hauptstücke, die man bis dahin als ein sichtbares Zeichen der Sekretion des Farbstoffes angesehen hatte, mit der Ausscheidung des Farbstoffes selbst nichts direktes zu tun hat. Der Farbstoff wird nicht in granulärer, sondern in flüssiger Form ausgeschieden. Diese Ausscheidung erfolgt im wesentlichen durch die Glomeruli. Die vitale granuläre Färbung der Epithelien der Hauptstücke ist nur

ein Begleitprozeß der Ausscheidung, eine Art Speicherungsvorgang, keine Ausscheidung, sondern im Gegenteil eine Art Retention des Farbstoffes in der Zelle. Es handelt sich also bei der vitalen Färbung der Nierenepithelien nicht um Sekretion, sondern um Speicherung (Akkumulation, Kondensation).

Ferner konnte Suzuki zeigen, daß diese Speicherung erst bei längerer Dauer der Farbstoffausscheidung sichtbar wird und gewöhnlich 12—24 Stunden nach der Injektion ihren Höhepunkt erreicht. Die Ausscheidung des Farbstoffes durch die Niere erfolgt aber schon nach wenigen Minuten. Um diese Zeit ist von einer vitalen Färbung der Epithelien nichts zu sehen. Vielmehr finden sich als früheste morphologische Anzeichen der Farbstoffausscheidung in der Niere ganz feinkörnige Niederschläge auf dem Bürstensaum der Epithelien der Hauptstücke. Erst allmählich folgt dann die granuläre Färbung des Protoplasmas der Epithelien selbst.

Sodann machte Suzuki darauf aufmerksam, daß die verschieden starke vitale Färbung der Hauptstükec in der Nierenrinde nicht auf einer Abwechselung von Ruhe- und Arbeitszustand der einzelnen Kanälchen beruhe, wie bislang immer angenommen. Vielmehr mußte jedes einzelne Kanälchen nach der verschieden starken Färbbarkeit in verschiedene funktionelle Abschnitte zerlegt werden. Suzuki sprach von Abschnitten I—III und einem Übergangsabschnitt zu den Henleschen Schleifen.

Endlich konnte Suzuki nachweisen, daß die verschiedenen Gifte des Nierenparenchyms (Uran, Cantharidin, Chrom usw.) gesetzmäßig an verschiedenen Abschnitten der Hauptstücke angreifen. Besonders empfindlich ist der Übergangsabschnitt.

Mit diesen Untersuchungen, die inzwischen auch von anderer Seite bestätigt worden sind, war aber die Frage, wie eigentlich der eigentümliche Speicherungsprozeß der Nierenepithelien mit vitalen Farbstoffen zustande kommt, noch nicht vollkommen entschieden. Suzuki und ich waren zu der Auffassung gelangt, daß der Farbstoff in erster Linie durch die Glomeruli ausgeschieden würde, und zwar im Sinne einer Filtration, daß aber gleichzeitig eine, wenn auch sehr viel schwächere Ausscheidung des Farbstoffes durch die Epithelien der Hauptstücke erfolgte, und zwar im Sinne einer Sekretion. Als frühestes Zeichen dieser Sekretion betrachteten wir die erwähnten feinkörnigen Niederschläge im Bereich des Bürstensaumes der Nierenepithelien, die zum Teil auf ihm, zum Teil an der Basis der feinen Stäbchen desselben gelegen waren. Zu dieser Zeit waren die Epithelien selbst noch ganz frei von Karmingranula. Wir glaubten, daß diese granuläre Farbstoffspeicherung erst ganz allmählich durch die andauernde Ausscheidung des Farbstoffes durch die Epithelien hindurch zustande käme. Wir mußten aber schon damals die Mög-

lichkeit zugeben, daß auch der umgekehrte Weg, nämlich der einer Resorption farbstoffhaltiger Flüssigkeit, zu den gleichen Bildern führen würde. Wir konnten aber mit Hilfe der vitalen Färbung allein diese Frage nicht entscheiden, und sprachen uns damals mehr zugunsten einer Sekretionstheorie aus. Wir nannten daher die Hauptstücke den sekretorischen Abschnitt der Harnkanälchen. Umgekehrt glaubten wir aus dem Auftreten karmingefärbter Zylinder gerade in den Schleifen hier einen Resorptionsprozeß annehmen zu müssen. Da nun Peter nachgewiesen haben will, daß gerade diejenigen Tiere, welche auffallend lange Schleifen besitzen, auch einen besonders konzentrierten Harn liefern, so waren wir erst recht der Meinung, daß innerhalb der Schleifen eine Konzentrationsarbeit stattfände. Wir bezeichneten daher diese Abschnitte, d. h. die dünnen Schenkel der Henleschen Schleifen, als Resorptionsabschnitte.

An dieser Stelle setzen nun neue Arbeiten ein, welche am Pathologischen Institut zu Freiburg durch Herrn Mitamura ausgeführt worden sind.

Nachdem durch Suzuki einwandfrei festgestellt war, daß das Auftreten vital gefärbter Granula nichts mit der Nierensekretion an sich zu tun hatte, sollte jetzt die weitere Frage entschieden werden, ob diese Farbstoffspeicherung in den Epithelien der Hauptstücke durch einen Sekretionsvorgang oder durch einen Resorptionsvorgang zustande käme. Das heißt die Streitfrage, ob die Filtrationstheorie oder die Sekretionstheorie zu Recht bestände, sollte erneut einer morphologischen Entscheidung unterworfen werden. Den ersten Anstoß zu diesen Untersuchungen gaben Beobachtungen von v. Moellendorff, welcher im wesentlichen die Befunde von Suzuki bestätigte, aber gleichzeitig darauf hinwies, daß der Speicherungsvorgang an den Epithelien der Hauptstücke nicht mit den echten granulären Strukturen, den Chondriokonten und Chondriosomen, räumlich zusammenfiel, sondern daß die Speicherung mehr unabhängig von der Chondriosomenstruktur der Zelle erfolgte. Ich selbst hatte bereits auf Grund von Untersuchungen des Herrn Dr. Oka darauf hinweisen können, daß sich der Mitochondrienapparat und die vital gefärbten Granula autolytischen Prozessen gegenüber ganz verschieden verhalten. Wir konnten sehr leicht feststellen, daß die Mitochondrien, also die Altmannschen Granula, der kadaverösen Autolyse sehr schnell zum Opfer fallen, während sich die karmingefärbten Granula besonders lange erhalten. Auch war die Anordnung der Mitochondrien und der Karmingranula trotz mancher Ähnlichkeit miteinander insofern eine verschiedene, als die Karmingranula besonders dicht perinukleär angeordnet waren und basal nicht so weit herabreichten, wie die Mitochondrien. Dieser Zweifel an der Identität der Mitochondrien und der vital gefärbten Granula erhielt eine volle Bestätigung durch die

Untersuchungen von Schulemann, Evans, v. Moellendorff usw. Diese Autoren, besonders v. Moellendorff, haben gezeigt, daß es sich bei diesen granulären Vitalfärbungen um Kondensationsprozesse handelt, die ganz unabhängig oder jedenfalls außerhalb oder zwischen dem Mitochondrienapparat stattfinden. Wenigstens gilt das für die sogenannten sauren Farbstoffe. Auch konnte v. Moellendorff schon darauf aufmerksam machen, daß die Karmingranula sozusagen wandern, nämlich vom Bürstensaum bis zur Basis, was mehr für einen Resorptionsprozeß als für einen Sekretionsprozeß sprechen würde. Das im Jahre 1917 erschienene Buch von Cushny, welches auf Grund einer sehr sorgfältigen kritischen Bearbeitung der verschiedenartigsten Beobachtungen die Filtrationstheorie von Ludwig in neuer Form vertritt, hat nun erst recht die Frage, ob Sekretion oder Resorption, zur Diskussion gestellt. Seit dem Erscheinen des Cushnyschen Buches zeigt sich eine ziemliche Verwirrung der Ansichten. Während ein Teil der Autoren (André, Turchini, Oliver, Stieglitz) die Sekretionstheorie weiter vertreten, ein anderer Teil (Firket, Frankenberger, v. Moellendorff) für die Filtrationstheorie eintreten, nimmt eine dritte Gruppe eine vermittelnde Stellung ein (Marshall, Fukuda und Oliver). Andere erkennen das Berechtigte der Cushnyschen Filtrationstheorie an, halten sie aber noch nicht für genügend gestützt (Underhill). Bei dieser Verschiedenheit der Meinungen in der Ausscheidungsfrage der Niere erscheint es dringend nötig, eine endgültige Klärung über die Nierenfunktion mit allen möglichen Mitteln (physikalisch-chemischen, physiologisch-pharmakologischen sowie pathologisch-histologischen) anzustreben. Ich habe daher Herrn Prof. Dr. Mitamura veranlaßt, diese Frage noch einmal vom morphologischen Standpunkt aus in Angriff zu nehmen. Bei der Auswahl der Methoden entschied sich derselbe für eine der ältesten und gebräuchlichsten, nämlich für die Untersuchung mit Farbstoffen, und zwar ausschließlich mit Lithionkarmin. Dieses besaß wegen der Haltbarkeit seiner Lösungen, seiner reinen Zusammensetzung, der Möglichkeit kolorimetrischer Bestimmungen, des Fehlens von Leukozyten einen großen Vorzug vor allen anderen Farbstoffen.

Die normale Lithionkarmindosis bei seinen Experimenten betrug bei Warmblütern, besonders Kaninchen und Ratten, 0,5 ccm auf 100 g Körpergewicht. Die Verabreichung erfolgte intravenös. Beim Kaltblüter (Frosch) wurde die gleiche Dosis gewählt, gelegentlich auch eine stärkere. Die Injektion geschah intravenös oder in den Dorsallymphsack. Von der angewandten Technik sei noch erwähnt, daß zur möglichst quantitativen Fixierung der Karminlösungen innerhalb der Harnkanälchensysteme das Bleiazetat benutzt wurde, welches sehr gute Dienste leistete.

Die physiologische Untersuchung über die normale Karminausscheidung beim Kaninchen ergab, daß das Karmin ähnlich wie das Phenolsulphophthalein in der ersten Stunde in bedeutend stärkerer Menge und Konzentration als in den nachfolgenden ausgeschieden wird. Genauer ausgedrückt, erfolgt die Farbstoffausscheidung derart, daß, je größer die Karminkonzentration im Blute ist, desto stärker auch das Karmin im Harn sezerniert wird. Dabei kann die Karminkonzentration des Harnes das Zehnfache der Karminkonzentration des Blutes oder sogar noch darüber hinaus erreichen. Über die Ergebnisse der vergleichenden Karminuntersuchungen im Harn sei noch erwähnt, daß die Karminausscheidung im Harn nach Ablauf der ersten Stunde nach erfolgter Kармininjektion unabhängig von der Harnmenge verläuft, ein Beweis dafür, daß Karmin den sogenannten Nichtschwellensubstanzen nach Cushny angehört.

Aus diesen Beobachtungen schloß Mitamura, daß die Ausscheidung des Farbstoffs am sichersten in der gleich nach der Injektion folgenden Zeit, also in der ersten Stunde erfolgen könne und müsse. Hier konnte nun Mitamura in Bestätigung der Suzukischen Angaben feststellen, daß die ersten Zeichen der Farbstoffausscheidung innerhalb der Niere, soweit sie morphologisch erkennbar sind, in einem feinkörnigen Niederschlag bestehen, welcher sich auf dem Bürstensaum der Epithelien der Hauptstücke einstellt. Dabei wirken größere Injektionsdosen sowie Verminderung der Harnmenge im Sinne einer vermehrten Niederschlagsbildung. Diese nach ihrer Farbe als reine Karminmassen anzusehenden Niederschläge bilden sich nur in den Hauptstücken, niemals in den Schleifen.

Ein weiterer wichtiger Befund betraf die Bildung der intrazellulären Farbstoffgranula. Die allerersten Spuren derselben treten schon relativ früh, etwa 15 Minuten nach erfolgter Injektion auf, sind aber äußerst fein und nur mit Mühe erkennbar und liegen dicht unter dem Bürstensaum. Im Laufe der nächsten Stunden nehmen sie an Größe, Zahl und Farbstärke zu. Sie beginnen dabei deutlich zu wandern und rücken allmählich in die Tiefe. So liegen sie nach 12—24 Stunden, d. h. auf dem Höhepunkt der sogenannten granulären Speicherung, in der Höhe der Kernmittellinie oder sogar noch tiefer gegen die Basis der Zelle zu. Während die Karmingranula so gegen die Basis vorrücken, nehmen sie, entsprechend der stäbchenartigen Anordnung des Mitochondrienapparates, ebenfalls eine reihenförmige Anordnung an. Daher kommt es, daß man sie leicht mit körnig zerfallenden Mitochondrien verwechseln kann, obwohl sie hier nicht in, sondern mitten zwischen den Mitochondrien liegen. Später, d. h. etwa nach 48 Stunden, setzen die schon von Suzuki genauer beschriebenen Verklumpungen der Farbstoffgranula, förmliche Agglutinationen und Anhäufungen in vakuolären Hohlräumen der Zelle ein,

welche als eine Art Rückbildung der Vitalspeicherung aufgefaßt werden können.

Während der ganzen Ausscheidungsperiode des Farbstoffes zeigt sich niemals, auch nicht in den frühesten Stadien derselben, eine gleichmäßige Durchtränkung der Epithelien der Hauptstücke mit Farbstoff, wie man sie bei einer etwaigen Sekretion desselben erwarten sollte. Vielmehr ist das Protoplasma dieser Zellen stets ungefärbt, woraus man schließen kann, daß nur eine äußerst verdünnte Farbstofflösung in die Zelle eindringt. Das stimmt auch mit der Auffassung von Suzuki überein, welcher die Hauptmasse des Farbstoffs durch die Glomeruli und nur eine geringe Menge desselben durch die Tubuli ausgeschieden wissen wollte. Die eben beschriebenen morphologischen Bilder, nämlich das Auftreten körniger Niederschläge am Bürstensaum, das Sichtbarwerden des Farbstoffs in staubförmig feinen Granula unterhalb des Bürstensaums, die allmähliche Wanderung der Granula gegen die Basis der Zelle zu, sie alle sprechen dafür, daß der Farbstoff in sehr verdünnter Form vom Lumen der Kanälchen aus gegen den Blutstrom zu bewegt und hierbei zwischen dem Mitochondrienapparat des Protoplasmas in granulaartiger Form kondensiert wird.

Wie verhalten sich nun die Glomeruli bei den normalen Karmintieren? Mitamura konnte, trotz Anwendung der Bleiazetatlösung, niemals Karminniederschläge innerhalb des Kapselraumes finden. Also muß der Farbstoff hier in außerordentlich verdünnter Form ausgeschieden werden.

So nahe auf Grund dieser Bilder die Annahme lag, daß das von den Glomeruli in sehr verdünnter Form ausgeschiedene Karmin innerhalb der Hauptstücke durch Resorption des Lösungsmittels, d. h. also des Wassers und etwaiger Salze eine Konzentration erfährt, so sehr mußte man bemüht sein, diese Auffassung noch durch andere Versuche zu stützen. Mitamura erzeugte deswegen experimentell einmal Glomerulusschädigungen, das andere Mal tubuläre Schädigungen. Für die ersteren benutzte er das Habugift, d. h. das Gift einer japanischen Giftschlange, welches nach den Untersuchungen von Suzuki die Glomeruluskapillaren schwer schädigt, wie es zuerst Miura für das Habugift und später Pearce, Flexner, Noguchi für das Gift der amerikanischen Klapperschlange nachgewiesen hatten. Für die tubulären Schädigungen benutzte er Chrom und Sublimat. Dabei stellte sich die merkwürdige Tatsache heraus, daß die Störungen der Karminausscheidung in beiden Fällen ganz gleich verliefen und die verschiedensten Grade, von den leichtesten bis zu den schwersten aufwiesen. Man mußte also annehmen, daß die Störungen der Karminausscheidungen in beiden Fällen auf die gleiche Ursache zurückzuführen waren. Überall da nun, wo die Karminausscheidung unterblieb, kam es auch nicht zu einer Vitalfärbung der

Epithelien der Hauptstücke, obwohl der Mitochondrienapparat, wenigstens in den proximalen Abschnitten der Hauptstücke, in der Regel sehr gut erhalten war. Es lag also gar kein Grund vor, daß diese Epithelien nicht das Karmin hätten ausscheiden und sich dabei vital färben können. Man muß vielmehr annehmen, daß ihnen das Karmin gar nicht angeboten wurde, und zwar deshalb, weil es von den Glomeruli nicht ausgeschieden wurde. Umgekehrt fand sich bei einigen tubulär vergifteten Tieren, bei welchen durch starke Kochsalzgaben eine starke Polyurie erzeugt worden war, eine sehr gute Ausscheidung des Karmins, während die Epithelien gar keine vitale Färbung zeigten. Hier waren 40 ccm Harn, also mindestens das Zehnfache wie normalerweise in einer Stunde ausgeschieden worden. Wenn diese Menge auch nur zum Teil die Epithelien passiert hätte, hätte sie dieselben vital färben müssen. Unter dem Einflusse des Kochsalzes wurde aber die Rückresorption des aus den Glomeruli ausgeschiedenen Harns durch die Epithelien gehemmt und somit unterblieb die Vitalfärbung. Wir müssen also annehmen, daß bei schweren Schädigungen der Glomeruli einerseits oder bei schweren Schädigungen der Tubuli andererseits die Störungen der Farbstoffausscheidung in letzter Linie auf eine Funktionsstörung der Glomeruli und nicht der Epithelien zurückzuführen sind. Wie die Hemmung der Glomerulusfiltration bei rein tubulären Schädigungen zustande kommt, ist allerdings noch fraglich. Hier spielen einmal Senkungen des Blutdrucks, andererseits Steigerungen des intratubulären Drucks infolge Zuschwellung der Tubuli und Verstopfung derselben eine wichtige Rolle.

Eine dritte Gruppe der Untersuchungen des Herrn Mitamura befaßte sich mit den Folgen der Rückenmarksdurchschneidung. Dabei stellte sich heraus, daß sich bei allen Kaninchen mit reiner Karmininjektion, bei welchen also harntreibende Mittel ausgeschaltet waren, bei einer Beobachtungsdauer von 17 Minuten bis einer Stunde und bei einem Blutdruck von 30 mm Quecksilber (gegen 100 mm normal) niemals Karminniederschläge in den Hauptstücken zeigten. Dementsprechend fehlte auch regelmäßig die vitale Färbung der Epithelien. Dieselben Versuche, an der Katze durchgeführt, ergaben jedoch ganz andere Befunde. Hier sank der Blutdruck nur auf 70, höchstens 45 mm Quecksilber. In solchen Fällen fanden sich sehr deutliche Niederschläge mit ausgesprochener vitaler Färbung der Epithelien. Die Karminausscheidung durch den Harn war dabei gering. Senkt man den Blutdruck bei Katzen noch weiter nach der Rückenmarksdurchschneidung durch Amylnitrit oder stellt sich der Blutdruck aus individuellen Gründen sehr tief ein, d. h. zwischen 20 und 40 mm Quecksilber, so bleiben auch hier die Farbstoffniederschläge und die Granulierung der Epithelien aus.

Sehr auffallend ist dagegen die Tatsache, daß man auch bei Tieren mit starker Blutdrucksenkung durch eine der Karmininjektion nachfolgende Injektion von Indigokarmin eine deutliche Karminausscheidung mit Niederschlagsbildung nachweisen kann. Das zeigt, daß das Indigokarmin in irgendeiner Form harntreibend wirken muß.

Auf diese Untersuchungen mit künstlicher Herabsetzung des Blutdrucks legten wir besonderen Wert, weil man mit Wahrscheinlichkeit annehmen kann, daß die Filtration in den Glomeruli viel eher durch die Blutdrucksenkung beeinflußt werden würde, als die Sekretion durch die Epithelien. Wenn nun trotzdem bei genügender Blutdrucksenkung gar keine vitale Färbung der Hauptstücke mehr erfolgt, so darf man daraus mit aller Vorsicht schließen, daß die Epithelien an der Ausscheidung des Farbstoffes unbeteiligt sind.

Indessen mußte das auch noch durch weitere Experimente erhärtet werden. Herr Mitamura benutzte dazu die alte Nußbaumsche Operationsmethode an der Froschniere. Bekanntlich wird der glomeruläre Apparat derselben durch die Arteria renalis, der tubuläre Apparat der Hauptstücke durch ein besonderes Gefäß der Vena portae renis versorgt. Man darf daher annehmen, daß bei Ausschaltung der Nierenarterien zwar die glomeruläre Funktion, nicht aber die tubuläre geschädigt werden würde. Diese Versuche sind auch bereits von anderen Forschern angestellt worden, ohne daß sie zu einem eindeutigen Resultat geführt hätten. Eine Hauptschwierigkeit bestand darin, daß zwischen dem arteriellen System der Glomeruli und der venösen Zuflußbahn der Tubuli Anastomosen bestehen, so daß Übertritte des Blutes aus dem einen in das andere System leicht möglich sind. Andererseits konnte man gegen alle Versuche der Ausschaltung glomerulärer Funktionen durch Arterienunterbindung unter Aufrechterhaltung der tubulären Funktion bei ungestörtem Zufluß des Blutes durch die Vena portae renis das eine einwenden, daß bei Sistierung des Filtrationsstromes aus den Glomeruli auch die Sekretion aus den Tubuli gehemmt sein müßte, weil sozusagen das Lösungsmittel für die zu sezernierenden Massen fehlte. Diese Schwierigkeiten und Einwände hat nun Mitamura dadurch zu überwinden versucht, daß er nicht nur die beiden verschiedenen Gefäßsysteme mit verschiedenen Flüssigkeiten durchspülte, sondern gleichzeitig den Druck in ihnen abwechselnd gestaltete. Unterbindet man zunächst einseitig die Nierenarterien ohne sonstige weitere Eingriffe, so läßt sich leicht feststellen, daß bei nachfolgender Karmininjektion die operierte Seite, selbst bei langer Dauer des Versuches, so gut wie gar keine Karminniederschläge in den Tubuli und gar keine Vitalfärbung zeigt, während das auf der anderen Seite deutlich der Fall ist. Nur bei weiblichen Tieren wird das Ergebnis durch gewisse arterielle Anastomosen mit dem Ovarium am oberen Pol der Niere leicht getrübt.

Bei diesen Versuchen läßt sich feststellen, daß die Nierenepithelien der unterbundenen Seite erst relativ spät allerlei hyalintropfige Veränderungen ihres Protoplasmas erleiden, d. h. zu einer Zeit, wo auf der nichtoperierten Seite die vitale Färbung längst eingetreten ist. Man kann also diese spät auftretenden Veränderungen der Nierenepithelien nicht für das Ausbleiben der Karminausscheidung verantwortlich machen, vielmehr muß hier die Ursache in dem Aufhören der Glomerulusfiltration infolge der Arterienunterbindung gesucht werden. Dabei läßt sich zeigen, daß das Blut aus der Vena portae durch die Anastomosen in die Glomeruli übertritt. Wenn trotzdem keine Ausscheidung von Karmin erfolgt, so muß das an dem niederen Blutdruck liegen, der in der Vene herrscht und der nicht hinreicht, um eine Filtration des Harnes zu erzwingen.

Um diese Annahme zu sichern, wurden nun die Nieren gleichzeitig von der Nierenarterie und von der Vena portae renis aus mit Ringerscher Lösung durchspült, wobei der ph-Wert auf 7,6 bis 7,7 gehalten wurde. Bei Anwendung dieser Flüssigkeit behalten die Nieren noch etwa 2 Stunden lang ihre normale Mitochondrienstruktur. Als Karminlösung wurde 0,04 prozentige Karmin-Ringer-Lösung verwandt. In der Mehrzahl der Fälle wurde der Harn durch Einlegung eines Blasenkatheters gewonnen und in Tropfen gezählt. Normalerweise tritt alle 10 Minuten ein Tropfen aus.

Die Ergebnisse der Versuche waren folgende:

1. Bei normalem Arterien- und Venendruck mit arterieller Karmindurchspülung und venöser Ringerdurchspülung besteht in allen Fällen Karminausscheidung, deren Konzentration ungefähr derjenigen der Injektionsflüssigkeit gleicht.

2. Bei normalem Arterien- und Venendruck mit venöser Karmindurchspülung und arterieller Ringerdurchspülung erhält man in keinem Falle Karminausscheidung, obwohl die Harnmenge normal bleibt.

3. Bei normalem Arteriendruck und venösem Überdruck erhält man bei venöser Karmindurchspülung und arterieller Ringerdurchspülung sehr wechselnde Resultate.

4. Bei arteriellem Unterdruck und venösem Überdruck mit venöser Karmindurchspülung und arterieller Ringerdurchspülung ist meist keine Harnausscheidung und damit auch keine Karminausscheidung zu beobachten.

Aus diesen Versuchsergebnissen unter 1. und 2. geht mit Sicherheit hervor, daß das Karmin nur durch die Glomeruli ausgeschieden wird, und daß die Hauptstücke sich nicht daran beteiligen. Die tubuläre Sekretionstheorie muß daher für die Karminausscheidung aufgegeben werden. Aus den Versuchsergebnissen unter 3. geht hervor, daß zwischen Vena portae renis und Arteria renalis Verbindungen bestehen müssen. Die Versuchsergebnisse unter 4. zeigen, daß der Venenüber-

druck den arteriellen Unterdruck nicht zu kompensieren vermag, so daß hier keine Filtration zustande kommen kann.

Aus allen diesen Versuchen Mitamuras läßt sich wohl der morphologische und physiologische Beweis erbringen, daß die Ausscheidung vitaler Farbstoffe, jedenfalls die des Karmins, ausschließlich durch die Glomeruli erfolgt. Diese Ausscheidung findet in sehr schwacher Konzentration statt. Innerhalb der Hauptstücke erfolgt dann durch Rückresorption von Wasser eine Konzentration des Harns und damit eine Ausfällung der Karminmassen im Bereich des Bürstensaumes. Die zurückresorbierten Flüssigkeiten nehmen aber Farbstoff in die Epithelien der Hauptstücke mit hinein und bedingen so die vitale Färbung desselben, welche in granulaartigen Kondensationsprozessen bestehen. Wir würden demgemäß die Glomeruli als den Filtrationsapparat, die Hauptstücke als den Resorptionsapparat zu bezeichnen haben. Ich muß daher meine vor 10 Jahren geäußerte Ansicht, daß die Speicherung der Hauptstücke im wesentlichen auf eine sekretorische Durchspülung der Zellen mit farbstoffhaltiger Flüssigkeit zurückzuführen ist, ändern und diese Farbstoffspeicherung als einen Resorptionsprozeß auffassen. Wenn wir somit heute auf Grund der Cushnyschen Theorie und auf Grund der Mitamuraschen Befunde den von Suzuki dargelegten Speicherungsprozeß als Resorptionsprozeß auffassen müssen, so fragt sich, welche Rolle dann dem dritten wichtigen Apparat der Niere, dem Schleifensystem, zukommt.

Ich habe bereits oben erwähnt, daß wir gerade hier in einer bestimmten Periode der Farbstoffausscheidung sehr reichliche Zylinder finden, weswegen wir auch diesen Abschnitt ursprünglich als Resorptionsabschnitt bezeichnet haben. Wenn nun aber der Resorptionsprozeß hauptsächlich in den Hauptstücken erfolgt, wofür ja auch der eigentümliche Bürstenbesatz spricht, so erscheint es unwahrscheinlich, daß die Schleifensysteme, die ganz anders gebaut sind, die gleiche Funktion ausüben. Vielmehr muß man hier an andere Aufgaben denken. Unsere Betrachtungen können sich allerdings nur auf den dünnen Schenkel des Schleifensystems beziehen, denn hier gerade finden wir die eigentümlichen Zylinder. Wir wissen aus der menschlichen Pathologie, daß auch beim Menschen gerade die Umbiegungsstellen der Schleifen mit Zylindern verstopft sein können. Also muß hier eine Prädielektionsstelle bestehen. Wie aber kommt es zu dieser Zylinderbildung, wenn nicht ein Eindickungs- oder Resorptionsprozeß daran schuld ist? Mitamura glaubt, daß diese Zylinderbildungen in den dünnen Schleifenschenkeln im wesentlichen auf Niederschlagsmassen zurückzuführen sind, welche, in den Hauptstücken entstanden, mit dem Harnstrom allmählich nach unten in die Schleifen hinein geschwemmt werden. Da nun die Schleifen wie eine Art Syphon zwischen die Hauptstücke und die Schaltstücke eingefügt sind, so

könnte man hier von einem förmlichen Schlammfang sprechen. Man könnte vermuten, daß diese Schleifensysteme wie eine Art Druckregulator wirken, und vielleicht zu dem Druck im Gefäßsystem besondere Beziehungen haben. Doch sind das alles Annahmen, die erst einer sorgfältigen experimentellen Prüfung bedürfen. Beachtenswert scheint mir nur die von amerikanischer und deutscher Seite gemachte Beobachutng, daß die Hauptstücke für alle Glomeruli gleich lang sind, während die Schleifensysteme sehr verschiedene Längen aufweisen. Das spricht dafür, daß der Filtrations- und Resorptionsapparat ganz genau aufeinander abgestimmt ist, während das Schleifensystem irgendeine gemeinsame Wirkung auf die beiden anderen Systeme ausüben muß, die aber noch von anderen Faktoren, insbesondere von der Lage des Glomerulus innerhalb der Rindenschicht abhängig ist.

Mit dieser neuen Auffassung der Zusammensetzung des einzelnen Nephron aus einem Filtrationssystem, einem Resorptionssystem und einem Druckregulationssystem müssen sich natürlich auch unsere gesamten Auffassungen über die Nierenerkrankungen ändern. So werden wir uns vor allem fragen müssen, wie denn die eigentümliche Giftwirkung bestimmter Parenchymgifte an dem tubulären Apparat der Nieren zu erklären ist. Wissen wir doch durch die Untersuchungen von Suzuki, daß gerade die wichtigsten Parenchymgifte an den Hauptstücken angreifen und zwar hier wieder an den verschiedenen Abschnitten. So schädigt das Chrom hauptsächlich den ersten Abschnitt, das Uran den dritten Abschnitt, das Sublimat und Kantharidin den Übergangsabschnitt. Wie soll man das verstehen? Wenn wirklich die Ausscheidung aller dieser Gifte ausschließlich durch die Glomeruli erfolgt und in den Hauptstücken nur eine Rückresorption, so müßte man annehmen, daß alle diese Gifte gerade in dem ersten Abschnitt der Hauptstücke am stärksten wirken, nämlich dort, wo auch die Speicherung der Farbstoffe am deutlichsten hervortritt. Nun sehen wir aber, daß diese Gifte an ganz verschiedenen Stellen angreifen. Das kann doch nur daran liegen, daß infolge der verschiedenen Struktur der Epithelien und ihres Bürstensaumes in den verschiedenen Abschnitten der Hauptstücke auch die Resorption verschieden großer Moleküle oder verschieden kolloidal gelöster Substanzen in verschieden starker Weise vor sich geht. Da wir über die Art der Lösung der einzelnen Gifte in dem provisorischen Harn noch gar nichts wissen, können wir leider zu diesem so wichtigen Problem noch nicht Stellung nehmen. Nur das eine sei kurz bemerkt. Ähnlich wie die künstlich eingebrachten Farbstoffe, werden auch die natürlich im Körper entstehenden Farbstoffe von den Glomeruli ausgeschieden und von den Epithelien der Hauptstücke durch Rückresorption gespeichert. Dazu gehören die gelb erscheinenden Eisen-

salze bei der Hämosiderose, die grün gefärbten Gallenfarbstoffe, die rötlich braun gefärbten Hämoglobinfarbstoffe. Sie zeigen alle die stärkste Speicherung in dem proximalen Abschnitt der Hauptstücke. Ganz anders verhält sich das Glykogen. Dr. Baehr konnte zeigen, daß sich hier beim Menschen die gleichen Niederschlagsbildungen im Bürstensaum finden, wie bei den Karmintieren. Man muß also auch hier an Glykogenresorption aus dem glykogenreichen Filtrat der Glomeruli denken. Nun erfolgt aber die weitere Speicherung nicht in den proximalen Abschnitten, sondern gerade in den Übergangsabschnitten. Woran das liegt, ist ganz unverständlich. Es wird die Hauptaufgabe zukünftiger Nierenforschung sein müssen, die verschiedenartige Lokalisation der in den Hauptstücken resorbierten Substanzen, besonders der giftigen Substanzen, zu erklären.

Da die parenchymatöse Schädigung der Niere durch medikamentöse und andere Gifte eine so große Rolle spielt, so glaube ich hier noch eine andere Frage, nämlich die der Gewöhnung der Nierenepithelien an solche Gifte, berühren zu dürfen. Schon Suzuki hat seinerzeit darauf aufmerksam gemacht, daß mit Uran vergiftete Tiere, welche diese Vergiftung überstehen, bei späterer erneuter Vergiftung durch sonst tödliche Dosen am Leben blieben. Die Untersuchung der Nieren ergab den überraschenden Befund, daß die sonst bei gleicher Dosis schwer geschädigten Nierenepithelien so gut wie unverändert waren. Diese Tatsache wies schon darauf hin, daß eine gewisse Immunisierung des Nierenepithels durch die Gifte möglich sein muß. Ich hielt diese Frage deswegen für so wichtig, weil damit auch der Begriff einer parenchymatösen Nephritis steht und fällt. Wenn wir heute mit Metschnikoff, Adami u. a. unter den entzündlichen Prozessen vorwiegend die Abwehrvorgänge des Organismus verstehen, so wissen wir alle, daß mit diesen Abwehrvorgängen gegen irgendeine Infektion in der Regel Immunisierungsprozesse verbunden sind. Wir dürfen daher umgekehrt aus der Tatsache, daß irgendein Gewebe oder eine Zelle gegen irgendein bakterielles oder sonstiges Gift eine erhöhte Resistenz erwirbt, den Wahrscheinlichkeitsschluß ziehen, daß sich diese betreffende Zelle auch an dem Abwehrprozeß beteiligt hat. Unter parenchymatöser Nephritis würde ich also einen durch irgendein Gift hervorgerufenen Reizzustand der Niere verstehen, bei welchem sich die Epithelien derselben mit an der Verarbeitung und Unschädlichmachung des Giftes beteiligen. Eine solche Niere mit parenchymatöser Nephritis muß dann, wenn das Tier die Vergiftung überlebt, eine erhöhte Resistenz gegen neue Vergiftungen gleicher Art aufweisen. Die Versuche von Herrn Dr. Gil y Gil haben in der Tat gezeigt, daß solche Tiere, welche eine einmalige Dosis von 0,01 g Uran glücklich überstanden hatten, mit der 80fachen

Dosis subkutan oder 10fachen Dose intravenös injiziert werden konnten, ohne daß Vergiftungserscheinungen eintraten, wenn langsam steigende Dosen dazwischen gegeben worden waren. Daß bei diesen Immunisierungsversuchen das Uran wirklich durch die Nieren ausgeschieden und nicht etwa im Körper irgendwie zurückgehalten wurde, ließ sich durch Untersuchung des Harnes zeigen. Also passierte das Uran die Niere des immunisierten Tieres, ohne sie zu schädigen. Das kann nur auf einer lokalen Immunisierung der Nierenepithelien selbst beruhen. Dabei zeigte sich auch die interessante Tatsache, daß gerade diejenigen Abschnitte der Hauptstücke, welche nach unseren Erfahrungen von der Uranvergiftung am meisten getroffen werden, nämlich der mediale und distale Abschnitt, bei späteren Uraninjektionen so gut wie gar nicht verändert wurden, während die proximalen Abschnitte stärkere Veränderungen aufwiesen. Andererseits fanden sich auch Fälle, in denen bei erneuter Injektion mit stärkeren Dosen die Epithelien der Hauptstücke doch schwerer geschädigt waren, aber die Glomeruli nicht die von Baehr beschriebenen charakteristischen Uranveränderungen zeigten. Hier muß man an eine isolierte Immunisierung der Glomeruli denken. Injektionsversuche an solchen akut oder chronisch vergifteten, mehr oder weniger immunisierten Nieren zeigten weiter, daß alle diese Veränderungen nicht gleichmäßig über die Niere ausgedehnt waren, sondern mehr fleckförmig auftraten, insofern ein Teil der Glomeruli für die gewählten Farbstoffe sehr durchlässig, ein anderer Teil nur schwer durchlässig war. Dabei wiesen nur diejenigen Harnkanälchen, welche zu den durchlässigen Glomeruli gehörten, schwerere Epithelschädigungen auf. Man muß daher annehmen, daß das Gift im wesentlichen durch die Glomeruli ausgeschieden wird und erst von der Lichtung der Tubuli aus auf die Epithelien wirkt. Diese Beobachtung würde sehr gut zu der Theorie von Cushny und den anatomischen Befunden von Mitamura passen.

Sprechen so auch die pathologischen Befunde für den engen Zusammenhang von Glomerulus und Hauptstück im Sinne eines aufeinander abgestellten Filtrations- und Resorptionsorgans, so müssen wir natürlich auch die für die Nierendiagnostik verwandten Funktionsprüfungen von diesem neuen Standpunkt aus betrachten. Ich kann hier nicht auf alle Versuche dieser Art, besonders auf die Schlayersche Methode eingehen. Die Trennung in vaskuläre und tubuläre Nephritis, wie er sie durchzuführen versucht hat, hat schon von seiten Suzukis und neuerdings Cushnys eine kritische Entgegnung gefunden. Dagegen möchte ich ganz kurz auf die neuen Versuche hinweisen, mit Hilfe der Wasserstoffionenmessungen im Harn die Ausscheidungsverhältnisse der Nieren zu prüfen. Wir wissen, daß die saure bzw. alkalische Reaktion des Harnes in bestimmtem Umfang

von der Nahrung und dem Stoffwechsel des Körpers abhängig ist und mehr oder weniger willkürlich nach der sauren oder alkalischen Seite verschoben werden kann. Es fragt sich nun, wie sich diese Fähigkeit zur vermehrten Säure- oder Alkaliausscheidung bei Erkrankungen der Niere verändert. Nach den experimentellen Untersuchungen von Rehn und Mitamura müssen wir annehmen, daß alle glomerulären Erkrankungen einen stärkeren Säuregehalt des Harns begünstigen, die tubulären Erkrankungen einen stärkeren Alkaligehalt, wenn die betreffenden Funktionsprüfungen mit Eingabe von Salzsäure oder Natrium bicarbonicum ausgeführt werden. Wie diese eigentümliche experimentell festgestellte und auch klinisch autoptisch vielfach sichergestellte Tatsache zu erklären ist, ist vorläufig noch nicht mit Sicherheit zu sagen.

Wenn wir annehmen, daß im Bereich der Hauptstücke eine Rückresorption der schwellenwertigen Salze stattfindet, so läßt sich verstehen, daß bei einer tubulären Schädigung diese Rückresorption unterbleiben muß, da gerade diejenigen Salze, welche die Alkalität des Harns bedingen, nicht zurückresorbiert werden.

Ich kann damit meinen Bericht über die neueren Untersuchungen zur Filtrations- und Sekretionstheorie der Niere, soweit sie morphologischer Natur sind, abschließen. Ich weiß sehr wohl, daß auch hier in diesem Lande eifrig über dieses Problem gearbeitet worden ist. Aber ich glaube, es ist für Sie wichtiger, die Arbeiten in Deutschland kennen zu lernen. Zu der Frage, wie die Nierenerkrankungen am besten eingeteilt werden, kann ich meinem früheren Bericht nichts Neues hinzufügen. Wir unterscheiden unter den chronischen Nierenleiden nach wie vor vier große Gruppen: Erstens solche auf formativer Basis, die wir auch als Nephrodysplasien bezeichnen, zu denen wir die angeborenen Zystenbildungen, die Geschwulstbildungen der Niere, aber auch die hydronephrotischen Gestaltsveränderungen rechnen. Eine zweite Gruppe umfaßt die Nephropathien auf metabolischer Basis, die sogenannten Nephrodystrophien, zu denen wir die Amyloidniere, die Diabetesniere, die Basedowniere, die Gichtniere, die Schwangerschaftsniere rechnen. Als eine besondere Form der Nephrodystrophien ist besonders von Volhard die sogenannte Lipoiddystrophie oder Nephrose hervorgehoben werden.

Zu der dritten Gruppe, den Nephropathien auf vaskulärer Basis, gehören unter anderem die Stauungsniere, die Infarktschrumpfniere, die arteriosklerotische Schrumpfniere und die viel umstrittene arteriolosklerotische oder genuine Schrumpfniere. Eine letzte Gruppe bilden die sogenannten entzündlichen Nierenleiden, die Nephrophlogosen. Unter ihnen spielen wieder die glomerulären Erkrankungen die Hauptrolle; daneben werden auch tubuläre Formen und endlich die spezifischen Formen, vor allem die phthisisch-tuberkulösen, unterschieden.

Bei den eitrigen Formen trennt man wieder die deszendierenden hämatogenen von den aszendierenden urinogenen.

Unter diesen verschiedenen Nierenleiden haben einige besonders lebhafte Diskusionen in Deutschland hervorgerufen. Ich nenne hier vor allem die sogenannte Lipoidnephrose von Volhard. Sie soll bekanntermaßen klinisch durch starke Neigung zur Wassersucht und durch das Fehlen einer Blutdruckerhöhung charakterisiert sein. Histologisch finden sich ausgedehnte Lipoidinfiltrate der Epithelien der Hauptstücke, ohne daß an den Glomeruli besondere Veränderungen erkannt werden könnten. Im Harn dieser Kranken sind nicht selten doppelbrechende Lipoidtröpfchen zu finden. Ich selbst habe Gelegenheit gehabt, mehrere solcher Fälle zu untersuchen, darunter auch einen ganz besonders schweren Fall, bei dem die Exstirpation der einen Niere schon im Leben die Diagnose einer schweren Verfettung der Niere gestattete. Die Fettmassen lagen größtenteils in den Zellen der Zwischensubstanz und waren ausgesprochen doppelbrechend. Die Tubuli selbst zeigten nur eine geringe Infiltration mit Neutralfetten. Die Glomeruli wiesen nur mäßige Verdickung der Schlingen auf. Gerade dieser Fall, der allerdings gleichzeitig noch eine mäßige Arterio- und Arteriolosklerose aufwies, war nun durch schwere urämische Anfälle charakterisiert. Ähnliche Fälle sind inzwischen von Mac Nee veröffentlicht worden. Auch hier handelte es sich histologisch um das Bild der Lipoidnephrose, während klinisch urämische Erscheinungen und Blutdruckerhöhung das Bild beherrschten. Je genauer man den glomerulären Apparat in solchen Fällen untersucht, je häufiger finden sich Zeichen frischerer und älterer abgelaufener Glomerulonephritis. Man ist daher in Deutschland mehr und mehr geneigt, diese sogenannten Lipoidnephrosen als eine besondere Form der gewöhnlichen Glomerulonephritis anzusehen, bei welcher nur die krankhaften Veränderungen sich sehr weit zurückbilden, die tubulären Veränderungen mehr eine Folge einer der Infektion nachfolgenden Gesamtstörung des Lipoidstoffwechsels sind. Auch für die sogenannten Pneumokokkennephrosen des Säuglingsalters, welche durch eine hyalintropfige Entartung der Epithelien ausgezeichnet sind, läßt sich fast immer eine Beteiligung der Glomeruli nachweisen. Es finden sich Bilder an Glomerulis und Tubulis, wie sie für die Uranvergiftung charakteristisch sind. Ich sehe, daß auch in Japan von Suzuki ganz ähnliche Anschauungen über die Nephrose geäußert worden sind. Er fand bei seinen experimentellen Nephritiden (Habugift, Fleischfütterung) gleichfalls Veränderungen an den Glomeruli und an den Tubuli. Bei den akuten Vergiftungen überwogen die irritativen produktiven Prozesse an den Glomeruli, bei den chronischen die metabolischen an den Glumerulus- und Tubulusepithelien. Auch für die Pneumokokken- und Streptokokkeninfektionen

des Menschen glaubt er, je nach der Stärke des toxisch-infektiösen Einflusses, bald eine glomerulitische, bald mehr eine sog. nephrotische Form der Nierenerkrankung annehmen zu müssen. M. Ishihara fand gleiche Veränderungen bei Paratyphus B-Infektionen des Kaninchens.

Wenn wir also einen Teil der anscheinend rein tubulären Erkrankungen der Niere doch mehr als glomerulär-tubuläre Erkrankung auffassen müssen, so unterliegt es aber keinem Zweifel, daß auch rein tubuläre Erkrankungen vorkommen, wie wir sie im Tierexperiment durch mildere Gaben von Uran, durch Chrom, Sublimat usw. erzeugen können. Diese tubulären Erkrankungen können nun zweifellos auch zu Schrumpfungen führen, und ich möchte mich ganz im Sinne von Ophüls und Dickson für die Existenz rein tubulärer Schrumpfnieren aussprechen. Wie häufig sie beim Menschen vorkommen, ist allerdings bei der Schwierigkeit, in dem Schrumpfungsstadium die ursprünglich tubuläre Schädigung noch wieder zu erkennen, schwer zu sagen. Unsere Untersuchungen über die chronische Uranvergiftung haben ganz ausgezeichnete Bilder solcher Schrumpfnierenformen ergeben.

Nachdem wir so ein Mittel der experimentellen Erzeugung tubulärer Schrumpfnieren in der Hand haben, sollte man die Rückwirkung solcher Schrumpfnieren auf das Herz und das Gefäßsystem noch genauer studieren.

Eine letzte Frage, die noch der Entscheidung harrt, ist die Entstehung der arteriolosklerotischen Schrumpfniere und ihre beiden Arten der sogenannten benignen und malignen Sklerose. Bei letzterer treten die Insuffizienzerscheinungen der Niere auffallend deutlich hervor, während sie bei der ersteren Form ganz fehlen. Während Löhlein, Herxheimer und ich in diesen beiden verschiedenen Arten der arteriolosklerotischen Schrumpfniere nur einen verschiedenartigen Verlauf derselben, nämlich einen mehr gutartigen, langsamen und einen schnelleren, bösartigen erblicken, glauben Volhard und Fahr, daß es sich um zwei ätiologisch ganz verschiedenartige Erkrankungen handelt. Insbesondere glaubt Fahr, daß die sogenannte maligne Nierensklerose vorwiegend auf Syphilis beruhe. Sie unterscheidet sich von der benignen Sklerose durch die stärkere Mitbeteiligung der interlobulären Arterien, welche eigenartige Wandnekrosen und reaktive Prozesse, fast ähnlich der Periarteriitis nodosa aufweisen können. Ich selbst muß zugeben, daß es solche Fälle gibt, wo neben Glomerulusveränderungen auch frischere Arterienveränderungen zu finden sind. Ich glaube aber, daß es sich hier um Prozesse handelt, die garnichts mit der echten Arteriolosklerose zu tun haben, sondern ebenfalls in das Kapitel der akuten oder subakuten Glomerulonephritis gehören oder die Anzeichen der urämischen Selbstvergiftung sind.

Wenn ich noch einmal die neueren Ergebnisse der Nierenforschung zusammenfassen darf, so kann ich feststellen, daß wir heute mit besserer Begründung als bisher eine funktionelle Gliederung des einzelnen Nephron vornehmen können, nämlich in den Filtrations- oder glomerulären Apparat, in den Resorptions- oder Hauptstückapparat und endlich in den Schlingen- oder Druckregulationsapparat. Daß wir auf der anderen Seite, von einigen Streitpunkten abgesehen, über die histologischen Veränderungen der Niere und die Entstehung derselben bei allerlei Krankheiten leidlich gut unterrichtet sind, daß wir aber noch weit davon entfernt sind, die klinisch beobachteten funktionellen Störungen mit bestimmt lokalisierten anatomisch-histologischen Veränderungen der Niere in Beziehung bringen zu können. Es wird die Aufgabe der Zukunft sein, Filtrationstheorie und klinische Beobachtung in Einklang zu bringen.

Literatur.

Suzuki, T., Experimentelle Nephritis. Verh. d. Jap. Path. Ges., 1922, S. 8.
Ishihara, M., Experimentelle Nephritis. Verh. d. Jap. Path. Ges., 1922, S. 75.
Suzuki, T., Nierensekretion. Jena 1912.
Cushny, A. R., The secretion of urine. London 1917.
v. Moellendorff, W., Vitale Färbung an tierischen Zellen. Ergebnisse der Physiologie, Bd. 18, 1920.
Mitamura, T., Filtrations-Resorptions-Prozesse in der Niere. (Neue Belege zur Ludwig-Cushnyschen Filtrationstheorie der Niere. Vorl. Mitteilung in Pflügers Archiv f. d. ges. Physiologie, Bd. 204, H. 5/6, 1924, S. 561.) Monographie. Jena, Fischer. (Im Druck.)
Gil y Gil, C., Die Immunität im Nierenepithelgewebe. Zieglers Beiträge, Bd. 72, 1924.

XV.

Die gegenwärtige Lehre von der Pathogenese der menschlichen Lungenschwindsucht[1]).

Warum sollte ich nicht gute Ausdrücke erhalten oder wiederherstellen, trotzdem daß man falsche Vorstellungen daran geknüpft hat?
Virchow, Zellularpathologie, Vorrede, 1858.

Der Begriff der Allergie, welcher zunächst ein wesentlich klinischer war, und unter dem Einfluß der anaphylaktischen Studien sich vorwiegend humoral-serologisch entwickelte, beginnt jetzt mehr und mehr ein solidar-pathologischer zu werden, oder richtiger gesagt, die Zellularpathologie kommt auch hier zu ihrem Recht, insofern man sich zunehmend bemüht, die eigenartigen Perioden der verminderten und vermehrten Resistenz, wie sie bei fast allen Infektionskrankheiten festzustellen sind, mit veränderter Reaktionsfähigkeit der Gewebe und der Zellen in Verbindung zu bringen. Wir haben das in einer früheren Vorlesung über den reticuloendothelialen Apparat in bezug auf die entzündliche Reaktion desselben genügend hervorgehoben. Daß auch die von den Zellen gelieferten Säfte an der veränderten Reaktionsfähigkeit teilnehmen, ist selbstverständlich. Zukünftige Untersuchungen werden, zu entscheiden haben, welche Rolle bei den in den einzelnen Fällen beobachteten Resistenzveränderungen die Gewebe, welche die Säfte spielen. Jedenfalls dürfen die Gewebe neben den Säften nicht vernachlässigt werden. Es muß aber mit Hayek anerkannt werden, daß die vorwiegend klinisch und serologisch-humoral eingestellte Immunitätsforschung auf dem uns hier beschäftigenden Gebiete der Lungenschwindsucht die wertvollste Vorarbeit geleistet hat. Ist es doch kein Geringerer als Koch selbst, der die erhöhte Resistenz phthisisch infizierter Tiere gegen die Reinfektion entdeckte. Zahllos sind die Versuche, durch Verimpfung von irgendwie quantitativ oder qualitativ abgeschwächtem phthisischem Infektionsmaterial eine Art Immunitätszustand bei Tieren, schließlich auch beim Menschen zu erzeugen. Darüber hat in sehr sorgfältiger und erschöpfender

1) Dieser Vortrag wurde zum ersten Mal veröffentlicht in der Zeitschrift Die Tuberkulose, 3. Jahrg., S. 27 (1923) und in der Japanisch-Deutschen Zeitschrift für Wissenschaft und Technik, 1. Jahrg., S. 10 (1923).

Weise Uhlenhuth auf dem deutschen Kongreß für innere Medizin in Wiesbaden 1921 berichtet. Schon die grundlegenden Untersuchungen von Behring und Römer sowie von Baumgarten haben gezeigt, daß solche Immunitätszustände, z. B. beim Schaf, bis zu einem gewissen Grade erzielt werden können. Jedenfalls verläuft die Reaktion bei Wiederimpfung jugendlich infizierter Tiere im späteren Leben ganz anders. Der Gedanke lag daher nahe genug, die beim Tier gemachten Erfahrungen auch auf den Menschen zu übertragen. Behring tat zuerst diesen Schritt (1904) und erklärte die Lungenschwindsucht des Menschen als das Endstadium einer schon im frühesten Kindesalter erlittenen phthisischen Infektion. Daß dabei irrtümlich der Infektion mit Rindertuberkelbazillen durch die Milch der Hauptanteil zugeschrieben und nur die Säuglingsinfektion als Quelle aller späteren Schwindsuchtserscheinungen angesehen wurde, tut hier nichts zur Sache. Für uns ist es wichtiger, daß man die beim Erwachsenen auftretenden Phthiseformen, besonders die Lungenschwindsucht, mit der erneuten Infektion der betreffenden Organe, z. B. der Lungen, in einem bereits in der Jugend infizierten Organismus in Zusammenhang brachte. Daß dabei wiederum irrtümlich die endogene Masseninfektion, d. h. die Masseninfektion aus dem bereits von der Jugend her bestehenden Herd als die allein oder vorzugsweise in Betracht kommende angesehen wurde, sei nur kurz erwähnt.

Jedenfalls war durch diese Arbeiten aller zukünftigen Immunitätsforschung bei der über viele Jahrzehnte sich erstreckenden Schwindsucht der Weg gewiesen. Man mußte davon Abstand nehmen, die Lungenschwindsucht als eine beim Erwachsenen plötzlich auftretende, selbständige Erkrankung anzusehen. Man konnte den Unterschied zwischen der Phthise der Erwachsenen und derjenigen der Kinder auch nicht durch die anatomischen Altersveränderungen der Lungen erklären, wie ich selbst es zunächst versucht hatte. Man war vielmehr gezwungen, die Phthise der Erwachsenen mit etwaigen früheren Infektionen in Beziehung zu setzen. Die klinische Tuberkulinprüfung hat diesen Weg systematisch ausgebaut. Diese Untersuchungen zeigten in der Tat, daß die phthisischen Säuglings- und Kindheitsinfektionen eine ganz überragende Rolle spielen. Man kam mehr und mehr zu der sicheren Überzeugung, daß ähnlich wie bei der Syphilis verschiedene Perioden in dem Ablauf der menschlichen Schwindsucht festzustellen wären, und daß die Lungenschwindsucht der Erwachsenen nichts anderes als ein endogenes oder exogenes tuberkulöses Rezidiv wäre. (Hamburger 1908.) Ob diese Auffassung zu Recht bestand oder nicht, konnte nur durch die morphologisch-histologischen Untersuchungen in den geeigneten Fällen entschieden werden. Es mußten sich dann, ähnlich wie bei der Syphilis, auch für

die verschiedenen Perioden der Phthise bestimmte Reaktionsbilder feststellen lassen.

Damit tritt uns diese Infektionskrankheit als ein äußerst chronisches Leiden, welches in der Kindheit beginnt und sich mit seinen Folgen durch das ganze Leben erstrecken kann, entgegen. Je mehr wir einsehen, daß in der Tat jede Periode dieser Krankheit ihre besonderen klinisch und anatomisch bemerkenswerten Krankheitsbilder aufweist, um so weniger ist es erlaubt, diese Krankheit nach den Symptomen nur einer Periode, nämlich der der Tuberkelbildung als Zeichen vorgeschrittener Immunisierung, zu benennen. Dann könnte man gerade so gut die Syphilis als Gummikrankheit bezeichnen. Wir wissen aber, daß die charakteristischen Gummiknoten sich nur in der tertiären Periode der Syphilis entwickeln. Die Bezeichnung „Phthise“ ist über zweitausend Jahre alt und wurde schon bei den Griechen im Gegensatz zur „Atrophie“ bei der Unterernährung und zur „Kachexie“ bei den Krebskrankheiten für eine mit allgemeinem Körperschwund einhergehende Krankheit gebraucht, die folgendermaßen geschildert wird:

Celsus, de re medicina. lib. III. Cap. 22: „Die dritte, bei weitem gefährlichste Form der Abzehrung (Tabes) ist die, welche die Griechen Phthisis nennen. Sie nimmt gewöhnlich im Kopf ihren Ursprung und teilt sich von da aus den Lungen mit. Hierauf entsteht Verschwärung (Exulceratio!) und ein gelindes, schleichendes Fieber, welches bald einmal wegbleibt, bald einmal wiederkehrt.“ Hier spricht Celsus wohl von einer Exulzeration der Lunge, aber nirgendwo nennt er diesen Prozeß in den Lungen Phthise. Ich habe bei dem Studium der mir gerade zugänglichen griechisch-römischen Literatur (Hippokrates, Celsus, Galenus, Aretäus, Alexander von Tralles, Caelius Aurelianus) nirgendwo den Ausdruck φθίσις πνευμόνων gefunden.

In diesem Sinne spreche ich heute von dem so verschieden schillernden und doch ätiologisch einheitlichen Krankheitsbild der Phthise, so wie es bis zur Mitte des vorigen Jahrhunderts unseren großen Klinikern geläufig war. Die Entdeckung des Tuberkels gab zwar Veranlassung, innerhalb der Phthise die tuberkulösen Formen von den nicht tuberkulösen, den sogenannten skrofulösen, zu unterscheiden, führte aber nicht zur Identifizierung dieser tuberkulösen Form mit der Phthise schlechtweg. Vielmehr sehen wir, wie gerade in England führende Kliniker — ich nenne nur Addison — an dem Begriff der pneumonic phthisis, der tuberculo-pneumonic phthisis und der tubercular phthisis festgehalten haben. Erst ganz allmählich, besonders seit Entdeckung des Phthiseerregers durch Koch, der seinem Bazillus den Namen Tuberkelbazillus gab, wurde es mehr gebräuchlich, das Wort Tuberkulose statt Phthise zu gebrauchen. Es wird höchste

Zeit, daß wir für die Gesamtkrankheit wieder den Namen Phthise einführen[1]). Denn wir werden sehen, daß die Tuberkulose nur eine besondere Reaktionsform im Verlauf der Phthise ist. Wie gestaltet sich aber nun der Verlauf der Phthise?

Hier setzen nun die neueren pathologisch-anatomischen Untersuchungen ein, welche den Schlußstein für das ganze Gebäude formen sollten. Die ersten Anfänge dazu liegen allerdings weit zurück. Der französische Kliniker Parrot hatte bereits auf das eigenartige Bild der primären Infektion des Kindesalters mit dem phthisischen Virus hingewiesen. Seinem Schüler Kuß, einem Elsässer, verdanken wir eine ausgezeichnete Darstellung des sogenannten phthisischen Primäraffekts. Leider fielen diese Arbeiten, wenigstens nach ihrer morphologischen Seite hin, fast ganz der Vergessenheit anheim. Man kann daher von einer wirklichen Neuentdeckung des phthisischen Primäraffekts durch die deutsch-österreichischen Forscher H. Albrecht und Ghon sprechen. Besonders der letztere hat das anatomische Bild so klassisch gezeichnet, an einem so umfangreichen Material immer von Neuem erhärtet, daß jetzt dieser Begriff Allgemeingut der medizinischen wissenschaftlichen Welt geworden ist. Seine Untersuchungen bilden eine wertvolle und unentbehrliche Ergänzung zu den klinischen Schlußfolgerungen Hamburgers, die wir oben erwähnt haben und die sich auf die Ghonschen Beobachtungen stützen.

An diese Ghonschen Untersuchungen knüpft dann der Kliniker und Pathologe Ranke an, indem er, im Verfolg bereits gemachter rein klinischer Erfahrungen (1910) den weiteren Entwicklungsgang der schwindsüchtigen Infektion vom Primäraffekt über die Generalisationsperiode zum tertiären Stadium auf Grund klinischer und pathologisch-histologischer Untersuchungen zusammenfassend schildert und so in Übereinstimmung mit den von der Immunitätsforschung bereits gegebenen Grundzügen ein abschließendes Bild der ganzen Phthise gibt (1916). Nach ihm stellt in der Tat die chronische Organphthise, besonders die Lungenphthise, nichts anderes als das tertiäre Stadium der Infektion dar, bei welcher die Ausbreitung des phthisischen Pro-

1) In England und in den englisch sprechenden Ländern wird übrigens der Ausdruck „Phthise" in dem ursprünglichen und richtigen Sinne bis heute als selbstverständlich gebraucht. Wenn daher Tendeloo in seiner allgemeinen Pathologie die Unterscheidung von Tuberkulose und Phthise als alt bezeichnet, so übersieht er die viel ältere Geschichte des Ausdrucks Phthise. Ich zitiere Virchow (Zellularpathologie, 4. Aufl., S. 365): „Die Bezeichnung des Schwundes oder der Schwindsucht (Phthisis, Phthoe, Tabes), obwohl häufiger in dem Sinne eines allgemeinen, den ganzen Körper betreffenden Prozesses angewendet, hat doch bis in die neueste Zeit auch als Ausdruck für lokale Prozesse gedient, z. B. Phthisis bulbi, testiculi." Daß Phthisis irgend etwas mit höhlenartiger Zerstörung eines Organs zu tun hätte, ist nirgends bewiesen.

zesses infolge der inzwischen eingetretenen höheren Resistenz des Individuums mehr lokal beschränkt bleibt und in röhrenförmiger Ausbreitung die befallenen Organe langsam zerstört. Es war somit ein ziemlich weitgehender Vergleich zur Syphilis gegeben, der sich auch durch die verschiedenen histologischen Bilder in der Periode des Primäraffekts, der sekundären (anaphylaktischen) Periode der Metastasierung und endlich in der Periode erhöhter Resistenz bei der chronischen Organphthise belegen ließ. Aus ihnen ließ sich als ein allgemeines Gesetz ableiten, daß im Gegensatz zur anaphylaktischen Periode, bei welcher die exsudativen Prozesse vorwiegen, mit zunehmender Resistenzerhöhung in der III. Periode die produktiven Formen, d. h. die eigentlichen tuberkulösen Prozesse im histologischen Sinn in den Vordergrund treten.

Unter dieser chronischen Organphthise nimmt die der Lunge eine überragende Stelle ein. Sie soll nach Ranke ebenfalls durch eine Art Metastasierung von dem Primäraffekt aus zustande kommen, genau so, wie die metastasierende Phthise der anderen Organe (Knochen, Gehirn, Niere, Geschlechtsorgane usw.). Es würde sich dann um einen endogen entstandenen zweitmaligen Infekt der Lunge, um einen endogenen Reinfekt handeln. Doch ist gerade bei der Lunge die Möglichkeit nicht auszuschließen, daß auch von außen her ein neuer Infekt die Lunge trifft. Es würde sich dann um einen exogenen Reinfekt handeln. Daß für das Entstehen der chronischen Lungenphthise eine erneute Infektion, eine Art Reinfektion in einem bereits weitgehend immunisierten Körper eine Rolle spielt, hatte bereits Orth vom pathologisch-anatomischen Standpunkt aus hervorgehoben (1907) und Kretz in wiederholten Ausführungen lebhaft vertreten. Orth konnte bereits zeigen, daß dieser Reinfekt in gewissen Fällen nicht endogener, sondern exogener Natur sein mußte, da sich zwei verschiedene Typen von Phthisebazillen, sowohl der humane wie der bovine, nachweisen ließen. In neuerer Zeit ist vor allem Beitzke für die exogene Natur des Reinfekts eingetreten. Sie werden begreifen, daß es für die ganze Auffassung der Phthise von allergrößter Wichtigkeit ist, ob sie auf einer für das ganze Leben wirksamen einmaligen Infektion beruht, so wie wir es für die Syphilis als wohl allgemeingültige Regel ansehen, oder ob hier bei der Phthise mehrfache Außeninfekte (vielleicht mit anderen Typen von Phthisebazillen) möglich oder gar die Regel sind. Dann wäre die Phthise eines Menschen gar keine einheitliche Krankheit, sondern in vielen Fällen eine solche, die aus mehreren unabhängigen Perioden, einer Periode des exogenen Primärinfektes und einer Periode des exogenen Reinfektes zusammengesetzt ist. Wollte man dieses Problem anatomisch lösen helfen, so mußte man erst diese verschiedenen Infekte, nämlich den Primärinfekt und den Reinfekt, auch in ihren

Narbenstadien unterscheiden lernen. Denn sie treten uns am allerhäufigsten nicht in frischem Zustand, sondern meist weitgehend vernarbt und abgeheilt vor Augen.

Diese Unterscheidung der Narben gelang im wesentlichen Puhl (1922), welcher zu zeigen vermochte, daß die Primäraffekte des Kindesalters nicht nur ihren von Ghon genauer geschilderten typischen Aufbau haben, sondern auch eine typische Narbe erzeugen. Sie verkalken und verkreiden nicht nur, sondern neigen zu einer ausgesprochenen Verknöcherung. Kommt eine solche auch bei

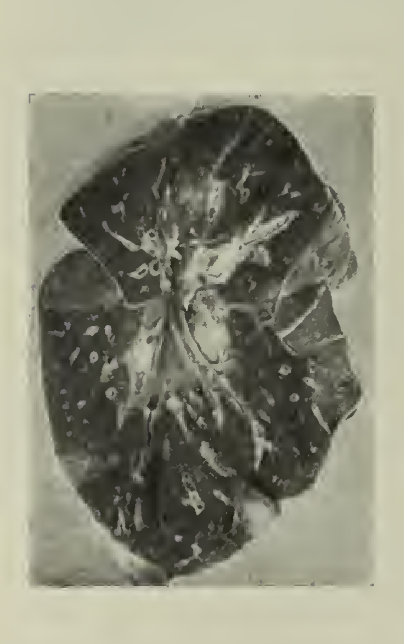


Fig. 29.

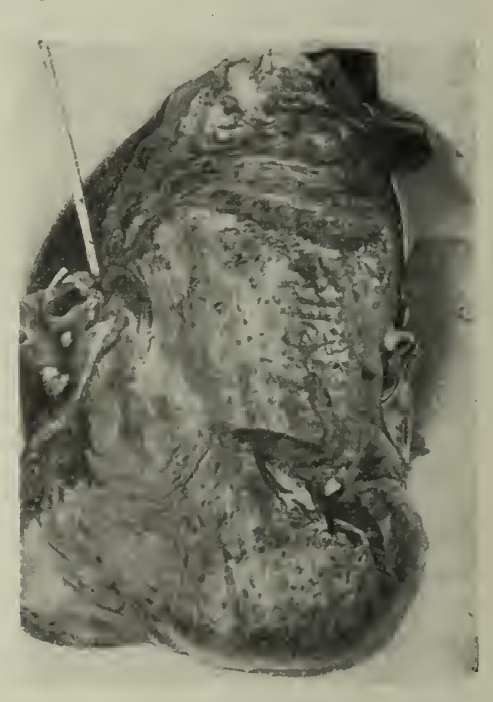


Fig. 30.

Fig. 29. Frischer Primäraffekt bei einem Kind. Subpleural gelegener exsudativ-käsiger Herd im Unterlappen. Ähnlicher Herd im zugehörigen bronchialen Lymphknoten.

Fig. 30. Ausgeheilter Primäraffekt im Unterlappen bei einem Erwachsenen. Subpleuraler Knochenherd mit Knochenherden in dem zugehörigen Lymphknoten.

Reinfekten vor, so bleibt sie doch eine solche Seltenheit, daß man an diesen Knochenherden der Lunge und der Lymphknoten den ausgeheilten Primäraffekt geradezu erkennen kann. Diese Ergebnisse der Puhlschen Arbeit wurden neuerdings durch Mitteilungen von Schmorl bestätigt. Es ließen sich nun leicht an einem größeren Material folgende Unterschiede zwischen dem Primäraffekt und dem Reinfekt feststellen. Der Primäraffekt (siehe Fig. 29) sitzt, wie das schon Kuß und neuerdings auch Ghon gezeigt haben, an den

verschiedensten Stellen der Lunge, wenn auch die Obergeschosse, und zwar das rechte bevorzugt sind. Doch werden Mittel- und Untergeschosse auch ziemlich häufig befallen. Der Primäraffekt liegt so gut wie stets dicht unter der Pleura. In der Regel ist nur ein Primäraffekt vorhanden. Er besteht aus einem exsudativen, schnell verkäsenden bronchopneumonischen Reaktionsherd, der sich auffallend scharf gegen die gesunde Lunge absetzt. Stets ist er von einem meist etwas größeren Käseherd in dem zugehörigen Lymphknoten begleitet. Um beide Herde herum entwickelt sich ein spezifisches Granulationsgewebe. Dasselbe wandelt sich allmählich in ein hyalin-fibröses

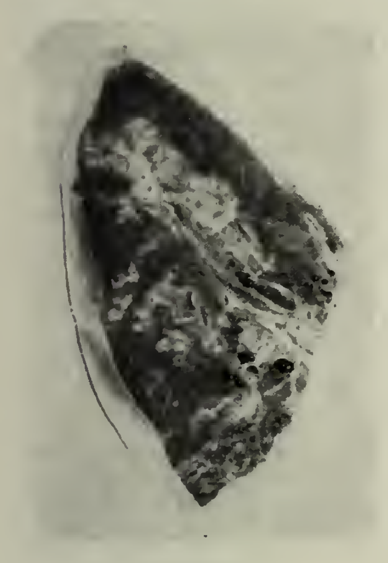


Fig. 31.



Fig. 32.

Fig. 31. Frischer Reinfekt im Spitzengeschoß der Lunge eines Erwachsenen. Azinös-nodöser produktiv-exsudativer Herd. Kein frischer Herd im zugehörigen Lymphknoten.

Fig. 32. Verkreideter Reinfekt im Spitzengeschoß der Lunge eines Erwachsenen.

Narbengewebe um und bildet die sogenannte spezifische Narbenkapsel, die ihrerseits wieder von gewöhnlichem fibrösem Narbengewebe, der unspezifischen Narbenkapsel, umschlossen wird. Die abgekapselten käsig-kreidigen Massen werden allmählich durch einwachsendes Bindegewebe, welches typischen Knochen bildet (Fig. 30), resorbiert. Dieser Knochen enthält auch fettgewebiges Knochenmark, welches so gut wie frei ist von myeloischen Elementen, dafür aber um so reicher an sogenannten Anthrakophoren, d. h. rußbeladenen Wanderzellen. Sie entstammen der Umgebung des Herdes.

Der Reinfekt (Fig. 31) tritt im Gegensatz zu dem Primäraffekt überwiegend multipel auf. Er findet sich hauptsächlich im Spitzen-

geschoß der Lunge, seltener an anderen Stellen. Er liegt weniger subpleural als in der Tiefe, so daß bei der Ausheilung richtige narbige Einziehungen an der Lungenoberfläche entstehen. Das sind im wesentlichen die von Birch-Hirschfeld, Schmorl, Abrikossoff beschriebenen, bisher als Frühinfektionen gedeuteten Lungenspitzenveränderungen. Der Reinfekt stellt einen in dem Verzweigungsgebiet eines kleinen, lobulären Bronchus gelegenen produktiv-phthisischen Herd dar, der sich meist aus mehreren azinösen Herden zusammensetzt (azinös-produktiver oder azinös-nodöser phthisischer Herd). Der Lungenacinus der älteren Autoren entspricht, wie das neuere Arbeiten von Nicol, Loeschcke und Husten gezeigt haben, einem bestimmten eigenartig aufgebauten Gebiet respirierenden Gewebes, welches von einem Bronchiolus respiratorius I. Ordnung versorgt wird. In diesen letzten Einheiten des Lungengewebes lokalisieren sich die aus epitheloiden Zellen, Riesenzellen und Rundzellen aufgebauten phthisischen Granulationen, welche als Folge der bronchialen Reinfektion mit Phthisebazillen sich bilden. Diese azinös-nodösen Herde verkäsen schließlich auch, sie verkreiden und verkalken (Fig. 32), aber sie bilden sehr selten Knochen. Der Reinfekt wird meist von einer sehr viel breiteren, weite Gebiete der Nachbarschaft in ihren Bereich ziehenden Narbe abgekapselt. Daher die Ausstrahlungen, die unscharfen Begrenzungen. Besonders charakteristisch ist das Freibleiben der zugehörigen Lymphknoten.

Auf Grund dieser Kenntnisse läßt sich zurzeit folgendes morphologische Bild der Pathogenese der Lungenschwindsucht entwickeln. In der Jugend, vielfach schon im Säuglingsalter oder im Präpubertätsalter, selten später erwirbt der Mensch seinen phthisischen Primäraffekt. Derselbe sitzt in der Regel in den Lungen, nur ausnahmsweise im Darm, im Mittelohr, an der Haut, sehr selten in der Conjunctiva des Auges. Dieser Primäraffekt heilt bei der Mehrzahl aller Menschen glatt aus. Man kann seine Narben bei über 90 Proz. aller Erwachsenen feststellen. Nur bei einem bestimmten, noch nicht genauer erfaßten Prozentsatz der Kinder und Jugendlichen geht der Primäraffekt in das Stadium der Generalisation oder der metastasierenden Phthise über. In solchen Fällen schreitet der Prozeß nicht so sehr in den Lungen, als gerade in den Lymphknoten fort. Wir treten damit in die sogenannte anaphylaktische Periode der Phthise (Ranke) über, welche auch histologisch durch sehr lebhafte exsudative und emigrative Reaktion, starke Lymphozytenanhäufung, schnelle Verkäsung charakterisiert ist. Es kommt zu jenen bekannten diffusen Schwellungen und Verkäsungen der tracheo-bronchialen Lymphknoten, die nicht mehr auf die zum primären Herd in der Lunge zugehörigen regionären Drüsen beschränkt bleiben, sondern die ganzen sogenannten Hilusdrüsen ergreifen und die bekannten Ver-

schattungen des Lungenhilus im Röntgenbilde hervorrufen. Wenn dann später neue Herde in dem Lungengewebe, besonders in dem Obergeschoß auftreten, so sieht es aus, als ob die Phthise von den Lymphknoten aus gegen die Lunge fortschreiten würde. Das war, wie wir heute wissen, eine irrtümliche Deutung; denn die neuen Lungenherde der Lungenspitze entstehen nicht von den erkrankten Lymphknoten aus, sondern, wie wir noch hören werden, durch Reinfekte.

Die erkrankten stark vergrößerten Lymphknoten neigen zur diffusen Verkäsung. Es entsteht das Bild, welches man auch als Skrofulose bezeichnet hat. Natürlich ist diese starke Verkäsung und gelegentliche Erweichung der Lymphknoten in dieser sogenannten anaphylaktischen Periode nicht gleichgültig für den Organismus. Es besteht einmal die große Gefahr, daß die verkäsenden Lymphknoten den Tracheobronchialbaum selbst in den Erkrankungsprozeß einbeziehen, daß es zu Eindringen der käsigen Massen in die Luftwege und damit zu den bekannten schnell verkäsenden Aspirationspneumonien der Unterlappengebiete der Lunge kommt, wie wir sie bei Kindern gar nicht so selten als Todesursache finden. Man muß auch bedenken, daß der Primäraffekt in der Lunge selbst in dieser anaphylaktischen Periode Fortschritte machen und zu ausgedehnter Verkäsung in der Lunge führen kann. Auch hier überwiegen die exsudativen Prozesse oder die gemischt produktiv-exsudativen. Das heißt, richtige, klare, scharf umschriebene Knötchenbildungen, die sogenannten grauen Tuberkel, werden so gut wie gar nicht beobachtet.

Während sich diese Prozesse in der Lunge abspielen, ist andererseits infolge der fortschreitenden Verkäsung der tracheo-bronchialen Lymphknoten dem Einbruch des Virus in die Blutbahn Tür und Tor geöffnet. Es folgen jetzt, anscheinend abhängig von der physiologischen Wachstumsdisposition der einzelnen Organe, die Metastasen in dieselben, so z. B. in die Nebennieren (physiologische Geburtsinvolution im ersten Lebensjahr, vielleicht die Quelle des späteren Morbus Addisoni), in das Gehirn (erhöhte Wachstumsperiode der ersten Lebensjahre), in die Knochen (zweite Wachstumsperiode der Präpubertät), in den Urogenitalapparat (Pubertätsperiode). Auch die Haut und die Schleimhäute sowie die zugehörigen Lymphknoten beteiligen sich an der Reaktion auf diesen Generalisationsprozeß (die Tuberkulide der Haut [Ranke], die Skrofulose). Welche Form von metastasierender Phthise jemanden befällt, scheint zum Teil von dem Lebensalter abzuhängen, in welchem er sich den Primäraffekt zuzieht bzw. die Generalisation durchmacht.

Es wäre hier noch ein kurzes Wort über die skrofulösen Erkrankungen zu sagen. Ich habe schon die schnell verkäsenden Prozesse in den tracheo-bronchialen Lymphknoten im Anschluß an den Primäraffekt der Lunge, wie sie sich in der anaphylaktischen Periode

entwickeln, erwähnt. Wir wissen aber, daß solche skrofulösen, d. h. schnell verkäsenden und leicht erweichenden Lymphknoten auch im Gebiet des Halses, des Nackens, des Mesenteriums, retroperitoneal usw. vorkommen können. Diese sogenannten skrofulösen Lymphdrüsenerkrankungen sind vielfach mit den Zeichen einer exsudativen Diathese, mit ekzematösen Veränderungen in der Umgebung der Mund- und Nasenöffnung, mit Phlyktänenbildung an den Konjunktiven, mit eitrigen Mittelohrkatarrhen usw. verbunden. Gewiß ist nicht auszuschließen, daß gelegentlich von den skrofulös erkrankten tracheo-bronchialen Lymphknoten aus durch eine rückläufige Infektion auch die jugularen und höher gelegenen Lymphknoten infiziert werden. Indessen ist durch die sorgfältigen Untersuchungen von Ghon, Harbitz, Beitzke u. a. festgestellt, daß in der Regel die Erkrankung der Nacken- und Halslymphknoten von oben nach unten und nicht von unten nach oben fortschreitet. Man muß daraus schließen, daß die Infektion derselben von ihrem Quellgebiet, d. h. vom Mittelohr, von der Haut und Schleimhaut der Nasen- und Mundöffnungen bzw. vom Rachen aus erfolgt ist. Es liegt sehr nahe, anzunehmen, daß es sich hier bei Kindern und jugendlichen Personen um äußere Reinfekte handelt, und zwar aus derselben Infektionsquelle, aus welcher auch der Primäraffekt der Lunge entstanden ist. So würden die skrofulösen Erkrankungen als Reinfektionen in der Sensibilisierungs- oder anaphylaktischen Periode, und zwar als Reinfektionen mit dem gleichen Virus zu betrachten sein. Es ist selbstverständlich, daß hierbei auch endogenhämatogene Infektionen, z. B. der Haut, während dieser Periode eine Rolle spielen können. Besonders interessant gestaltet sich die Frage der sogenannten Phlyktänen, die wir vielfach mitten auf der Cornea, dicht unter dem Epithel sich entwickeln sehen. Auch hier liegt es nahe, an eine neue Schmutzinfektion von außen zu denken, wobei entweder die alte Infektionsquelle, die schon für den Primäraffekt verantwortlich zu machen ist, in Frage kommt oder der Träger des Primäraffektes selbst, wenn er bereits infektiöses Material irgendwie ausscheidet. Jedenfalls glauben wir die verschiedenartigen Bilder der Skrofulose im wesentlichen als eine sehr stürmische Reaktion des sensibilisierten Organismus gegen endogene oder exogene Infektionen mit dem gleichen Virus auffassen zu müssen. Die Skrofulose ist somit nur eine Teilerscheinung der anaphylaktischen Periode, welche zugleich das Vorspiel für die Generalisation des Prozesses und die Metastasierungen der phthisischen Infektion in die verschiedenen Organe darstellt.

Wir sehen auch hier überall — und zwar, je frischer der Prozeß ist, um so mehr — die schnell fortschreitenden verkäsenden Prozesse das Bild beherrschen. Erst allmählich entwickeln sich in den Organen (Nieren, Hoden usw.) auch richtige Tuberkelbildungen als Zeichen

einer zunehmenden Resistenz oder Immunität. So entstehen die bekannten chronischen, langsam fortschreitenden Zerstörungen der einzelnen Organe, welche man auch als Organphthisen bezeichnet. Mit Recht werden Sie mir aber eine bisher noch nicht genannte Form der Phthise, die sogenannte disseminierte Miliartuberkulose, entgegenhalten, die wir doch auch schon im Kindesalter finden und welche die schönsten grauen Tuberkel in allen Organen aufweisen kann. Wir pflegen sie gerade als ein Beispiel besonders schneller Ausbreitung des phthisischen Giftes in einem jugendlichen ungeschützten Organismus anzusehen. Das ist aber eine ganz falsche Auffassung. Zunächst sei bemerkt, daß nicht alle Miliartuberkulosen gleich aussehen. Es gibt solche, wo die typischen grauen Tuberkel das Bild beherrschen, aber auch solche, wo mehr verwaschene, deutlich verkäste Knötchen die ganze Lunge und die Organe durchsetzen. Das sind bereits feine Unterschiede in der Reaktionsform zwischen Virus und Organismus. Die Tatsache aber, daß der Organismus Zeit findet, bei einer anscheinend so starken Blutinfektion überall zu lokaler Reaktion zu schreiten, ist ein Beweis dafür, daß bereits ein gewisser Immunitätszustand erreicht sein muß. Wäre das nicht der Fall, so würde der Organismus an einer Phthisebazillen-Sepsis zugrunde gehen müssen. Solche Fälle mit fast fehlender Reaktion kommen ja vor.

Wenn wir gezwungen sind, die Miliartuberkulose als eine Bazillenaussaat im mehr oder weniger immunisierten Organismus aufzufassen, so müssen wir nach den alten Herden suchen. Und da wissen wir, daß wir gerade beim Kinde fast immer einen sogenannten Intimatuberkel in den Lungenvenen oder den Venen der Nebeniere, im Ductus thoracicus oder sonstwo finden. Daraus geht schon hervor, daß man die Miliartuberkulose nicht ohne weiteres mit der sonstigen Aussaat in der Periode der Generalisation vergleichen darf. Vielmehr ist die Miliartuberkulose etwas ganz besonderes, die Folge einer Intimaphthise. Diese ist mit den übrigen metastasierenden Organphthisen der Nieren, Knochen, Gehirnphthise auf eine Stufe zu stellen. Es entsteht also erst eine umschränkte Organphthise des Gefäßsystems, eben die Intimatuberkulose, als Ausdruck einer bereits bestehenden mehr oder weniger deutlichen Immunität, welche die lokale Absiedelung des Organismus und lokale Reaktion desselben ermöglicht. Nun aber reichern sich die Bazillen in diesem Intimaherd sehr stark an und können gelegentlich in die Blutbahn einbrechen. Es gibt aber eine genügende Zahl von Fällen, in welchen kein Intimatuberkel als Quelle der Miliartuberkulose gefunden wird. Hier wird man an eine andere Organphthise (käsige Prostatitis, käsige Spermatocystitis, käsige Osteomyelitis, käsige Lymphadenitis) als Ausgangspunkt denken müssen. Stets aber handelt es sich nach der heute gültigen Ansicht um eine relativ schnell vor sich gehende Über-

schüttung der Blutbahn mit relativ großen Mengen von Infektionserregern in einem bereits mehr oder weniger stark immunisierten Körper. Je größer die bereits erworbene Resistenz ist, um so klarer entwickelt sich das Bild der disseminierten Tuberkelbildung. Ob neben der stärkeren Abgabe von Phthisebazillen aus einer käsigen Organphthise auch noch andere Momente eine Rolle spielen, wird neuerdings lebhaft erörtert (Hübschmann).

Nach dieser Abschweifung auf das Gebiet der Miliartuberkulose kehren wir wieder zu dem Generalisationsstadium der Phthise zurück.

Die Art der Ausheilung ist hier wieder eine sehr verschiedene, abhängig von endogenen und exogenen Faktoren. Ein Teil der Kinder und Jugendlichen geht an der Generalisation selbst zugrunde. In anderen Fällen kommt der Metastasierungsprozeß zur Ruhe, aber die lokalen Infekte, die sogenannten Organphthisen, schreiten fort. So entwickelt sich das Bild des Gehirntuberkels, der chronischen Knochen- und Gelenkphthise, der chronischen Urogenitalphthise. Man hat das auch als das Tertiärstadium der Phthise bezeichnet. Sehr auffällig ist die Tatsache, daß gerade in solchen Fällen die Lungen relativ lange oder ganz frei bleiben von phthisischen Prozessen. Umgekehrt sehen wir nicht selten bei ausgedehnter chronischer Lungenschwindsucht die übrigen Organe mit Ausnahme der oberen Luftwege und des Darmes, die sekundär von der Lunge aus infiziert werden, ganz frei von Phthise. Schon daraus geht hervor, daß man die chronische Lungenphthise nicht in gleicher Weise wie die übrigen chronischen Organphthisen auf eine hämatogene Metastasierung zurückführen kann. Die Kombination von Lungenphthise mit anderen Organphthisen müßte viel häufiger sein. Doch fehlen uns darüber noch die statistischen Unterlagen. Immerhin wäre es denkbar, daß die chronische Lungenschwindsucht doch einer Generalisation des Primäraffektes ihren Ursprung verdankt, weil eben die Lunge die aus dem Lymphgefäßsystem in das Blut gelangenden Keime am ehesten zurückhalten könnte. Es unterliegt nach den Untersuchungen von Ghon und seinen Mitarbeitern kaum einem Zweifel, daß solche Fälle hämatogener, endogener Reinfektion der Lunge vorkommen. Nur sollte man erwarten, daß dann diese Reinfekte der Lunge durchschnittlich ebenso alt oder gar älter sind als die metastatischen Infektionen der Knochen, der Nieren, des Genitalsystems usw. Aber in der Regel reichen die letzteren, wie das Sektionsmaterial zeigt, bis in den Anfang der Pubertät oder in die Präpubertät oder gar in das früheste Kindesalter zurück. Die Reinfekte der Lunge entstammen aber, soweit uns das Sektionsmaterial ein Urteil erlaubt, aus der späteren Pubertät oder aus der Altersperiode der Erwachsenen. Gerade diese zeitliche Differenz war für Puhl der Hauptgrund, die Reinfekte der Lunge nicht auf eine endogene Metastasierung in der Generali-

sationsperiode zurückzuführen, sondern auf eine später stattfindende exogene Reinfektion. Er schließt sich da ganz den auf klinischem Material aufgebauten Schlüssen von Romberg und Haedicke an. Dafür spricht auch die Ausbreitung der Reinfektion in dem Verzweigungsgebiet kleinerer Bronchien, welche durch hämatogene Ausscheidung schwerer erklärt werden kann. Auffallend bleibt dabei noch die gewisse, wenn auch keineswegs regelmäßige, gegenseitige Ausschließung von chronischer Lungenphthise einerseits, der übrigen chronischen Organphthisen andererseits. Auch hierfür läßt sich eine gewisse Erklärung geben. Je stärker sich eine chronische Organphthise im Anschluß an das Generalisationsstadium entwickelt, je länger sie andauert, um so energischer wird, genügende Widerstandskraft des Individuums vorausgesetzt, die allgemeine Immunisierung sein. Um so weniger leicht wird eine exogene Reinfektion der Lunge haften, oder, wenn sie haftet, um so weniger leicht progredient werden. Das steht auch mit den Tierversuchen im ‚Einklang' (Uhlenhuth). Überspringt aber ein Individuum das Generalisationsstadium, oder klingt die metastatische Infektion schnell ab, so wird der Immunisierunsprozeß früher abgebrochen. Die Reinfektion der Lungen haftet leichter und führt auch leichter zur fortschreitenden chronischen Phthise. Natürlich hängen die Folgen einer exogenen Reinfektion nicht nur von dem Grade der erworbenen Resistenz des Individuums ab, sondern auch von der Quantität und Qualität des den Körper neu befallenden Schwindsuchtskeimes, von dem allgemeinen Ernährungszustand, von disponierenden Infektionen (Grippe), von etwaiger Schwangerschaft usw.

Aus dem Gesagten geht schon hervor, daß der Vergleich mit der Syphilis, wenn überhaupt, nur auf den Primäraffekt, die Generalisationsperiode und die chronischen Organphthisen ausgedehnt werden kann, daß aber die chronische Lungenphthise nicht ohne weiteres in dieses Schema eingezwängt werden darf. Wir müssen vielmehr die Phthise ganz anders einteilen, als die Syphilis, nämlich in eine exogene Primärinfektionsperiode (mit Primäraffekt und etwa darauf folgender Generalisation und chronischer Organphthise) und eine ebenfalls exogene Reinfektionsperiode (mit etwa darauf folgender chronisch fortschreitender Lungenphthise).

Der beste Beweis, daß die gewöhnliche chronische Lungenphthise, welche für das heutige Geschlecht, wenigstens in allen Kulturstaaten, die häufigste und gefährlichste aller Volksseuchen darstellt, eine vorausgegangene Immunisierung durch einen in der Jugend erworbenen Primäraffekt voraussetzt, geht aus den Beobachtungen Metschnikoffs, Westenhöfers und anderer Autoren hervor. Diese konnten bekanntlich feststellen, daß bei nicht zivilisierten unter mehr natürlichen Bedingungen lebenden Völkern, wie den Kalmücken oder den

Bewohnern von Chile, die Phthise bei den Erwachsenen auffallend schwer verläuft, wenn dieselben in dieser Zeit irgendwie mit phthisischen Infektionsquellen in Berührung kommen. Der Weltkrieg hat uns genügend Gelegenheit geboten, dieser Frage von neuem nachzugehen. Ich selbst habe bei einer größeren Zahl von Sektionen anatolischer Bauern, die von der kleinasiatischen Hochgebirgsebene stammten, die schweren Folgen der phthisischen Infektion in einem bisher von Phthise unberührtem Körper feststellen können. Wir fanden dabei ganz die gleichen Bilder, wie wir sie sonst bei Kindern im Stadium der Generalisation zu finden gewohnt sind. Ähnliche Beobachtungen machte Gruber an den schwarzen Besatzungstruppen des Rheinlandes. Endlich fand ich eine neuere Arbeit von A. Borrell in Bd. 34 der Annal. de l'Institut Pasteur vom Jahre 1922, welcher an der Hand der Militärstatistik die phthisischen Erkrankungen der französischen Kolonialtruppen während des Krieges genauer verfolgt hat. Auch er kommt zu den gleichen Schlüssen wie Metschnikoff, Westenhöfer und wir. Leider hatte ich zu jener Zeit, als ich in der Türkei als Armeeprosektor tätig war, noch keine Erfahrungen über den histologischen Aufbau des ausgeheilten Primäraffektes. Bei zukünftigen Untersuchungen eines solchen Materials müßte auf das Vorkommen des Primäraffektes noch besonders geachtet werden, um damit den Einwand zu widerlegen, daß hier doch nur Rasseneigentümlichkeiten und nicht das Fehlen einer Primärinfektion im Kindesalter die Schuld an dem eigentümlichen Verlauf der Phthise trägt.

Es gibt nun gewisse Fälle, wo auch noch im vorgeschrittenen Alter bei Angehörigen der Kulturvölker das Bild der jugendlichen Phthise, ganz ähnlich wie bei den in der Jugend nicht immunisierten Angehörigen der Naturvölker sich entwickelt. Vielleicht ist hier ausnahmsweise eine primäre Infektion im Kindesalter ausgeblieben. Wir wissen, daß solche Primärinfektionen am häufigsten in den fünf ersten Lebensjahren, dann in abnehmender Zahl im Kindesalter, und in wieder erhöhter Zahl in der Präpubertätszeit, in gewissem Umfange aber auch noch in der Pubertätszeit, ja sogar später vorkommen können. Puhl hat einen solchen Fall von sicherem Primäraffekt bei einem etwa 40 Jahre alten Manne beobachtet. Es ist verständlich, daß solche Individuen genau wie die Kinder, statt einer schnellen Ausheilung, auch eine fortschreitende Lymphdrüsenerkrankung und Generalisation aufweisen können. Immerhin scheint die Zahl dieser Fälle gering zu sein, und doch sehen wir nicht selten, und zwar gerade in der Pubertätszeit bei Individuen, die einen alten Primäraffekt in ihrer Lunge tragen, plötzlich das Bild fortschreitender käsiger Entzündung der Lymphknoten mit ausgedehnten Verkäsungen, kurzum ein ähnliches Bild wie im Kindesalter auftreten. Auch bei

jugendlichen Schwangeren wird dieses Bild nicht selten gesehen. Wir haben dasselbe als Pubertätsphthise bezeichnet; auch in der Lunge pflegen frische Prozesse sich schnell auszubreiten. Entweder ist es hier unter den eigentümlichen Umstimmungen der Pubertätsperiode und der Schwangerschaft zu einem Wiederaufflackern des ursprünglichen Primäraffektes gekommen, oder aber ein neuer exogener Reinfekt trifft einen Organismus, dessen Immunitätszustand durch Pubertät und Schwangerschaft stark abgeschwächt ist, so daß der neue Infekt ähnlich wie in einem jungfräulichen Organismus verläuft.

Für die Entstehung der Pubertätsphthise wird natürlich die Frage von großer Bedeutung sein, wie lange sich überhaupt virulente Phthisebazlilen in einem Primäraffekt halten können. Man sollte glauben, daß in einem halbverknöcherten Primäraffekt überhaupt keine lebenden Bazillen vorhanden sind. Indessen haben die neuesten Untersuchungen von Koenigsfeld und Puhl gezeigt, daß selbst in solchen verknöcherten Primäraffekten der Lunge, bei welchen wir eine viele Jahre, vielleicht Jahrzehnte lang zurückliegende Infektion annehmen müssen, noch virulente Bazillen bei der Verimpfung auf Meerschweinchen nachzuweisen sind. Es ist also immerhin denkbar, daß auch noch beim Erwachsenen aus diesen anscheinend völlig obsoleten Herden Phthisebazillen in die Blutbahn übertreten und zu metastatischen Infektionen führen, d. h. wir müßten annehmen, daß zwar die Hauptgeneralisationsperiode im jugendlichen Alter abgeschlossen ist, daß sich aber schleichende Infektionen, selbst ohne daß ein neuer exogener Reinfekt die Lunge und den Organismus betroffen hat, bis in das hohe Alter hinein hinziehen können. So würde man es verstehen, daß gewisse metastatische Formen der Phthise, z. B. die phthisische Iridocyclitis, gerade beim Erwachsenen bis in das 4. und 5. Jahrzehnt beobachtet wird, wie ich das einer Mitteilung meines Kollegen Axenfeld entnehme. In Zukunft wird man aber erst recht bei derartigen Sektionsfällen die im Leben anscheinend frei befundene Lunge daraufhin zu untersuchen haben, in welchem Zustand sich der Primäraffekt befindet, ob er noch infektionstüchtiges Material enthält und ob neben dem Primäraffekt ein Reinfekt besteht. Diese Unterscheidung ist uns ja jetzt durch die Untersuchungen von Puhl sehr wohl möglich geworden. Auf Grund seiner Untersuchungen können wir folgendes sagen:

Tabelle.

Statistik von Primäraffekten bei Lungenphthise (nach Puhl).

Unter 122 Patienten mit Lungen, die Zeichen von phthisischer Infektion aufwiesen, fanden sich mit Primäraffekt 109 Fälle = 90 Proz.

Von diesen 109 Fällen zeigten:

76 vollen Primäraffekt von Lunge und Lymphknoten,
17 nur Primäraffekt der Lunge,
19 nur Primäraffekt der Lymphknoten.
1 vollen Primäraffekt am Darmtraktus.

Unter den 109 Fällen waren 35 von sogenannter tertiärer fortschreitender Lungenphthise; von diesen zeigten 29 Primäraffekt = 83 Proz.

Von den 87 Fällen, die in Heilung übergingen, zeigten 43 Reinfekte, d. h. nur 50 Proz.; das macht es wahrscheinlich, daß in den 35 Fällen von tertiärer Lungenphthise ein Primäraffekt bestand, auf den sich späterhin eine Reinfektion aufpropfte.

109 Fälle von Primäraffekt zeigten 43 + 35 = 78 Fälle = 71,5 Proz. Reinfekt.

Von diesen 78 Fällen mit Reinfekt entwickelten sich 35 oder ungefähr 50 Proz. zu fortschreitender Phthise.

Etwa zwei Drittel aller Menschen, die einen Primäraffekt durchmachen, und das sind über 90 Proz. aller Lebenden, machen einen Reinfekt durch. Ob mangelhafte Immunisierung durch den Primäraffekt, ob zu große zeitliche Entfernung zwischen Primär- und Reinfekt, ob ungünstige äußere oder innere Bedingungen dabei die Hauptrolle spielen, läßt sich heute noch nicht übersehen. Von diesen Reinfekten heilt wiederum über die Hälfte glatt aus. Nur bei einem kleineren Teil entwickelt sich der phthisische exogene (seltener endogene) Reinfekt zur progredienten Lungenphthise. Auch hier können wir die einzelnen Faktoren, aus deren Summation sich der erfolgreiche Angriff des Schwindsuchtserregers ergibt, noch zu wenig auseinanderhalten. Es sind die gleichen, wie sie für die Aktivierung der phthisischen Prozesse geltend gemacht werden. Es ist hier nicht der Ort, auf sie einzugehen, das gehört in das Kapitel der Disposition und Konstitution, nicht in das der morphologischen Pathogenese.

Das pathologisch-anatomische Bild der progredienten Lungenphthise ist bekannt. Die Ausbreitung des Prozesses erfolgt von den Reinfekten des Spitzengeschosses aus. Die Phthise grast sozusagen die Lungen kranial-kaudal ab. Art und Verlauf des Prozesses wechseln zwischen zwei Extremen mit zahlreichen Übergangsformen. Das eine Mal handelt es sich um ausgesprochen chronische Fälle mit deutlicher Neigung zur hyalin-fibrösen Ausheilung der einzelnen Herde, mit leichter Beeinflußbarkeit durch die physikalischen Heilmethoden, besonders die Bestrahlung. Hier überwiegt der produktive Charakter der Reaktion, das Auftreten des phthis. Granulationsgewebes mit seinen histiozytären Elementen (den sogenannten Epitheloidzellen), den Riesenzellen, Lymphozyten und Plasmazellen. Das gefäßarme Gewebe verkäst langsam, wird hyalin abgekapselt oder geht auch ohne Verkäsung in das spezifische hyaline Narbengewebe der Phthise über. Diese produktive Reaktion ist bis zu einem gewissem Grade charakteristisch für einen bestimmten Immunitätszustand der Gewebe, und zwar im Sinne erhöhter Resistenz.

Im entgegengesetzten Falle handelt es sich um mehr akut oder subakut verlaufende, an Reinfekte sich anschließende Ausbreitungsformen. Hier überwiegt innerhalb der luftführenden Wege das charakteristische Exsudat, aus großen Exsudatzellen (Alveolarepithelien, Wanderhistiozyten) und reichlichem Fibrin mit wechselndem Gehalt an Leukozyten aufgebaut. Dieses neigt zur schnellen Verkäsung und Erweichung. Abkapselung und Ausheilung stoßen auf Schwierigkeiten. Die exsudative Reaktion ist das Zeichen einer herabgesetzten Resistenz, eines beschleunigten Verfalls des Organismus. Die physikalischen Heilmethoden versagen oder beschleunigen nur die deletären Prozesse, wenn sie nicht mit großer Vorsicht angewandt werden. Zwischen den beiden Hauptformen gibt es zahlreiche Kombinationen. Noch bunter wird das Bild durch die Komplikation der Erweichung, die sich bei den produktiven Fällen langsam, bei den exsudativen schnell einzustellen pflegt. Daraus entwickeln sich die bunten Bilder der Ulzera und der Kavernen mit allen ihren weiteren Folgeerscheinungen.

Das wechselnde Bild der Phthise hängt aber nicht nur von der verschiedenen Reaktionsform, sondern auch von dem verschiedenen Sitz innerhalb der Lunge und von der Ausbreitung derselben ab. Sie wissen alle, daß man je nach der Lokalisation der tuberkulösen Bildungen von einer Bronchitis tuberculosa, Peribronchitis tuberculosa, Lymphangitis tuberculosa peribronchialis, von intraalveolärer Tuberkelbildung usw. gesprochen hat und auch heute noch spricht. Ich glaube, daß diese oft verwirrende Nomenklatur auf einer falschen Deutung der histologischen Bilder beruht. Allerdings ist es wichtig, für eine richtige Lokalisation der phthisisch-tuberkulösen Herde die normale Histologie der Lunge genau zu kennen. Seit den Arbeiten von Miller sind, soweit mir bekannt, keine umfassenden histologischen Arbeiten über den Aufbau der Lunge ausgeführt worden. Erst neuerdings hat sich das Interesse der Forscher dieser Frage wieder zugewandt. Es liegen recht sorgfältige Untersuchungen von Loeschcke, Husten und Baltisberger vor. Wir können dieselben dahin zusammenfassen, daß sich das eigentliche respiratorische Lungengewebe aus einer letzten Einheit, nämlich dem Azinus zusammensetzt. Unter Azinus verstehe ich das zu einem sogenannten Bronchiolus respiratorius I. Ordnung gehörige Lungengebiet. Der Bronchiolus respiratorius I. Ordnung ist durch das vereinzelte Auftreten von Alveolen in der Wand gekennzeichnet. Er entspringt aus dem Bronchiolus terminalis, der engsten Stelle des ganzen Bronchialsystems, und verästelt sich dichotomisch in die Bronchioli respiratorii II. und III. Ordnung, welche durch eine immer zunehmende Zahl von Alveolen in ihrer Wand gekennzeichnet sind. Der Bronch. resp. III. Ordnung geht schließlich unter drei- oder mehrfacher Teilung in die sogenannten

Alveolargänge über, welche wiederum in den Alveolarsäcken endigen. Ich glaube, daß der ganze Aufbau dieses Systems, wie es in dem Bilde Fig. 33 wiedergegeben ist, auch für die normale Funktion der Lunge von großer Bedeutung ist. Hat sich doch durch die Untersuchungen von Husten und Baltisberger herausgestellt, daß nicht nur die Bronchioli respiratorii I., II. und III. Ordnung, sondern auch die Alveolargänge an den freien Enden der sogenannten Alveolarpfeiler reichlich mit glatten Muskelfasern versehen sind und nur die Alveolarsäcke dieser Muskulatur entbehren. Sie sehen daraus ohne weiteres, daß, selbst bei Stillstand der Lunge, durch Kontraktion dieser Mus-

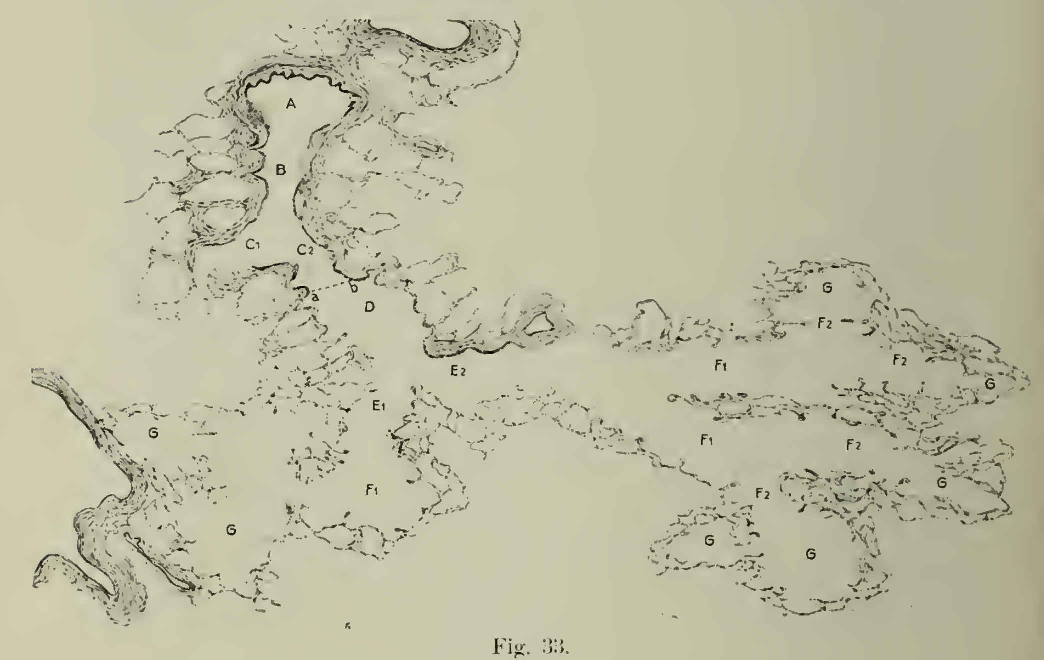


Fig. 33.

kulatur an den Alveolargängen noch Verschiebungen des Luftinhalts nach den Alveolarsäcken möglich ist. Jedenfalls müßten auch von der Physiologie diese selbständigen intrapulmonalen Luftverschiebungen größere Beachtung finden. Auf die Bedeutung dieser Muskulatur bei krankhaften Prozessen, insbesondere bei Stauungslungen, ist schon mehrfach hingewiesen worden, doch fehlt es uns noch an einer gründlichen Kenntnis der Physiologie und Pathologie dieses Muskelsystems. Herr Dr. Harkavy vom Mount Sinai-Hospital hat sich mit dieser Frage eingehender beschäftigt. Er konnte an den verschiedensten histologischen Befunden die vorwiegende Passivität der Alveolarsäcke gegenüber der Aktivität der Alveolargänge nachweisen.

Neben diesen physiologisch und pathologisch wichtigen Feinheiten im Aufbau des Azinus spielt nun der Gesamtazinus insofern in der

Pathologie eine bedeutende Rolle, als sich leicht nachweisen läßt, daß alle frischen Infektionen, die auf dem Luftwege das eigentliche Lungengewebe treffen, sich innerhalb des Azinus, und zwar vorwiegend in den Bronchioli respiratorii und deren Übergangsabschnitten in die Alveolargänge lokalisieren (Ribbert). Es müssen physikalische Momente, die starke Verlangsamung des Luftstroms, die Wirbelbildungen, aber auch biologische Momente, der Ersatz des Flimmerepithels durch einfaches Zylinderepithel oder gar durch das flache Epithel der Alveolen sein, welche die Ablagerung der eindringenden Fremdkörper belebter und unbelebter Art in diesem Gebiete begünstigen. So siedelt sich auch der Phthisebazillus mit Vorliebe in diesen Übergangsabschnitten an und ruft die für ihn charakteristischen, seien es exsudative oder produktive Reaktionsprozesse hervor. Indem sich nun bei der produktiven Entzündung das phthisische Granulationsgewebe innerhalb des Azinus ausbreitet, entsteht für das bloße Auge, je nach dem Längs- oder Querschnitt durch den erkrankten Azinus, bald ein rundliches, an einen Tuberkel erinnerndes Knötchen (Fig. 34), bald mehr länglich-ovale oder dichotomisch verzweigte unregelmäßig zackige Knötchen, die natürlich wieder durch später einsetzende Verkäsung eine andere Färbung annehmen können. Diese frischesten Herde phthisisch-tuberkulöser Erkrankung von produktivem Charakter stellen also einen azinösen Herd dar[1]). Man kann daher von azinös-produktiver Phthise (Fig. 35) sprechen. Wenn diese Herde in größerer Zahl und über die Lungenfläche disseminiert, etwa im Unterlappen durch Aspiration bedingt, auftreten, so können sie eine große Ähnlichkeit mit der hämatogenen Miliartuberkulose bekommen. Während diese aber in ihren produktiven Formen mehr interstitiell lokalisiert ist, findet sich bei der azinös-produktiven Phthise mikroskopisch die intraazinöse Ausbreitung. Gewöhnlich aber ist diese bronchogene azinös-produktive Phthise sehr leicht daran zu diagnostizieren, daß sich an die Infektion des einen Azinus sehr bald die eines zweiten und dritten Azinus und so fort anschließt. So entsteht eine Konglomeration grauer knötchenartiger Gebilde, die sich schließlich zu erbsen- und kirschgroßen Knoten entwickeln können. Das ist dann der Typus der sogenannten azinös-nodösen Phthise (Fig. 34). Gewöhnlich pflegen diese Herde in den älteren zentralen Partien mehr geschrumpft und schiefrig gefärbt zu sein. Sieht man genauer zu, so kann man leicht finden, daß es sich hierbei um eine Kollapsinduration der von dem tuberkulösen Prozeß freigebliebenen Alveolarsäcke handelt. Indem nämlich die Alveolargänge

1) Es ist selbstverständlich, daß der Azinus nicht immer als Ganzes erkrankt. Vielmehr ist zunächst nur ein oder der andere Alveolargang, bei hämatogener miliarer exsudativer Ausscheidungsphthise oft nur ein Alveolarsäckchen erkrankt. Wer das zum Ausdruck bringen will, kann von alveolärer Phthise (alveolär-produktiver, alveolär-exsudativer Phthise) sprechen.

der einzelnen Azini von dem phthisischen Granulationsgewebe erfüllt werden, kommt es naturgemäß zum Kollaps der Alveolarsäcke, falls diese nicht inzwischen durch ein perifokales unspezifisches entzündliches Ödem oder Exsudat ausgefüllt worden sind. Indem diese atelektatischen, karnifizierenden Indurationen reichlich mit Ruß infiltriert werden, kommt es zu den charakteristischen schwärzlichen Färbungen im Zentrum der azinös-nodösen Herde.

Indem sich nun wiederum azinöser Herd an azinösen Herd anschließt und die Herde miteinander verschmelzen und von neuem die indurieren-



Fig. 34.

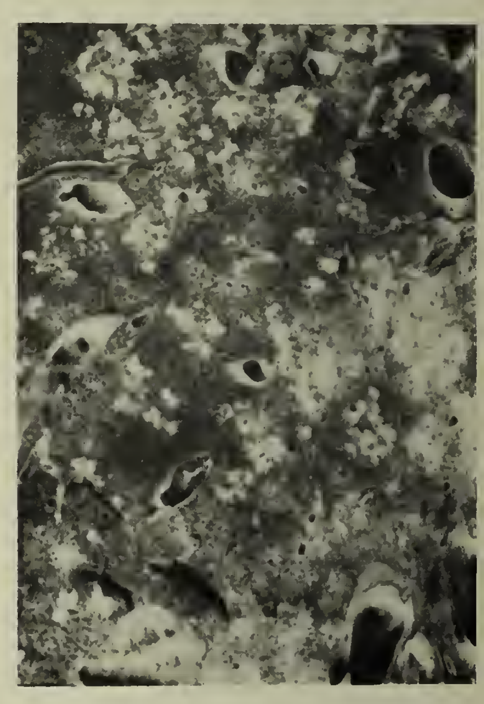


Fig. 35.

Fig. 34. Azinös-produktive und Azinös-nodöse Phthise.
Fig. 35. Azinös-produktive Phthise bei Lupenvergrößerung. Die knötchenartigen Herde zeigen die bemerkenswerten Verästelungen (Ausfüllungen der Azini). (Nach Gräff.)

den Prozesse in- und zwischen ihnen einsetzen, kommt es unter gleichzeitig fibrös-hyaliner Umwandlung der azinösen Herde selbst zu den charakteristischen diffusen Ausheilungsprozessen solcher chronischen Phthisen, die wir als *zirrhotische Phthise* bezeichnen. So läßt sich der ganze Prozeß auf die einheitlichen Bausteine, nämlich die azinösen Herdbildungen zurückführen, und damit fallen alle komplizierten und größtenteils irrigen Bezeichnungen, wie Peribronchitis tuberculosa, Bronchiolitis tuberculosa usw. fort. Es handelt sich nicht

um eine Erkrankung der Bronchioli und des peribronchialen Gewebes, sondern um eine primäre Erkrankung der Azini.

Ganz das gleiche Lokalisationsgesetz gilt für die exsudativen Prozesse. Auch hier beginnt die phthisische Exsudation innerhalb des Azinus; auch hier entsteht ein azinös-exsudativer Herd. Nur ist dieser makroskopisch und erst recht mikroskopisch durch seine verwaschenen Grenzen gegenüber dem azinös-produktiven Herd ausgezeichnet (Fig. 36). Auch neigt er viel schneller zur Verkäsung, so daß man vielfach von azinös-käsiger Phthise sprechen könnte[1]).



Fig. 36.

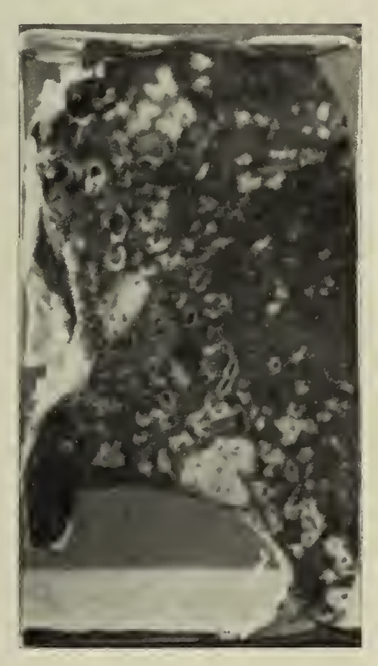


Fig. 37.

Fig. 36. Azinös-exsudative Phthise bei Lupenvergrößerung. Verwaschene Grenzen der verkästen azinösen Herde mit perifokalem Ödem (nach Gräff).
Fig. 37. Lobulär-käsige Phthise.

Durch die schnelle Konfluenz dieser azinös-exsudativen Herde werden sehr rasch ganze Lobuli und schließlich ganze Lappen befallen, wofür wir den Ausdruck der lobär-käsigen und lobulär-käsigen Phthise schon von jeher besitzen (Fig. 37).

Wenn wir uns daran gewöhnen, alle phthisischen Lungenprozesse auf diese letzte Einheit des Azinus nach Sitz und Ausbreitung zurückzuführen, so ist es möglich, trotz der Fülle der Gesichte fast jeden

1) Die miliare hämatogene, alveoläre exsudative Phthise kann man auch als miliare käsige Pneumonie bezeichnen (Nicol).

einzelnen Fall von chronischer Lungenphthise, der sich aus einem Reinfekt entwickelt, nach dem vorwiegenden Charakter der Reaktion zu rubrizieren und damit auch therapeutische und prognostische Schlüsse zu ziehen. Wir unterscheiden heute im Anschluß an Eugen Albrecht und Albert Fraenkel nach dem Charakter der Reaktion einerseits, nach der Lokalisation und Ausbreitung andererseits:

I. Die produktive Phthise.
   1. Die azinös-produktive Phthise.
   2. Die azinös-nodöse Phthise (durch Konfluenz der einzelnen azinösen Herde zu größeren, etwa kirschgroßen und größeren Knoten entstehend).
   3. Die zirrhotische Phthise (weitere Konfluenz azinös-nodöser Herde mit diffus schwieliger Schrumpfung ganzer Lungenabschnitte).

II. Die exsudative Phthise.
   1. Die azinös-exsudative Phthise.
   2. Die lobulär-käsige Phthise. } In ähnlicher Weise durch Konfluenz azinöser Herde entstehend wie unter I.
   3. Die lobär-käsige Phthise. }

Dazu kommen noch die Bilder der phthisisch-käsigen Bronchitis. und die Komplikationen durch die Erweichungsprozesse der käsigen Massen, besonders innerhalb des Bronchialbaumes, die akut-ulzeröse und chronisch-kavernöse Phthise.

Je nach dem Sitz sprechen wir von apikaler, kranialer oder kaudaler Lokalisation und bestimmen z. B. einen Fall als apikal kavernöse, kranial azinös-nodöse, kaudal azinös-produktive Phthise. Oder einen anderen Fall als apikal kavernös-zirrhotische, kranial azinös-nodöse, kaudal lobulär-käsige Phthise.

Oder wir reden von einem phthisischen Prozeß der und der Art im Spitzen-, im Ober-, im Mittel- und im Untergeschoß. Die Erweiterung und auch wieder Vereinfachung gegenüber dem ursprünglichen Schema Albrechts liegt in der Zurückführung aller phthisischen Veränderungen auf den „azinösen" Herd, aus dem sich alle übrigen zirkumskripten und diffusen Herde aufbauen. Der Ausdruck „nodös" ist hier nur für die produktive Form gebraucht, wie es auch Albrecht tat, nicht auch für die exsudativen Formen, für die ihn mißverständlicherweise Fraenkel und seine Schüler anwandten.

Daß diese verschiedenen Formen auch am Lebenden diagnostizierbar sind, und zwar am besten mit dem Röntgenverfahren, das zeigen vor allem die Untersuchungen von Gräff und Küpferle, die ihre Erfahrungen in einem soeben bei Springer, Berlin erschienenen Atlas niedergelegt haben. Den klinisch-prognostischen Wert solcher Unterscheidungen haben vor allem A. Fraenkel und v. Hayek hervorgehoben.

So stehen wir, auch vom pathologischen Standpunkt aus gesehen, vor neuen großen Aufgaben der Erforschung der Phthiseogenese. Die Tatsache, daß die Kinderschwindsucht weniger stark abgenommen hat als die der Erwachsenen (Gottstein) gibt zu denken. Wir müssen uns überlegen, ob wir beide Perioden der Schwindsuchtsentwicklung, die der Primärinfektion und die der Reinfektion, gleichstark bekämpft oder durch unsere soziale Fürsorge nur die Reinfektion eingedämmt haben. Wir werden aber dabei bedenken müssen, daß mit Vorbeugung gegen die Primärinfektion im Kindesalter der Erwachsene ungeschützt der Infektion im Berufsleben ausgesetzt wird, der er dann zweifellos in viel stärkerem Maße erliegen wird, als der gewöhnlichen Familieninfektion im Kindesalter. Eine absolute Verhütung der kindlichen Infektion würde nur dann erstrebt werden dürfen, wenn wir den von der Natur sonst eingeleiteten Immunisierungsprozeß durch einen künstlichen ersetzen oder die spätere, vorwiegende Berufsinfektion völlig ausschalten können. Wohl aber wird schon jetzt eine möglichste Einschränkung der natürlichen Infektion auf den Primäraffekt und eine Eindämmung der metastasierenden Prozesse das erstrebenswerte Ziel der Phthisebekämpfung sein müssen. Wir werden aber das klinische und das Sektionsmaterial nur dann richtig verstehen und würdigen können, und zwar in genetischer wie prophylaktischer und schließlich auch therapeutischer Hinsicht, wenn wir mehr wie bisher lernen, die Primärinfektionsperiode mit ihren Folgen von der Reinfektionsperiode mit ihren Folgen zu trennen.

Anmerkung: Die Lichtbilder, die bei dieser Vorlesung benutzt wurden, können durch das Bildarchiv Freiburg bezogen werden (Katalognummer 382 bis 399, 400—403).

Literatur.

Dieselbe findet sich bei:

Gräff, S., und Küpferle, L., Die Lungenphthise. Ergebnisse vergleichender röntgenologisch-anatomischer Untersuchungen. Textatlas. Berlin, Springer, 1923.

S. a. Hübschmann, Über primäre Herde, Miliartuberkulose u. Tuberkuloseimmunität (Münch. med. Wochenschr. 1922, Nr. 48).

XVI.

Über internationale Kultur- und Wissenschaftsbestrebungen.

National und international werden als unüberbrückbare Gegensätze angesehen. Die Internationalität erscheint dem nationalen Gefühl fast wie ein Verbrechen, die nationale Beschränkung dem internationalen Denken als längst überlebte Rückständigkeit. Und doch haben beide ihre Berechtigung. Es gibt keine Ausdrucksform des Lebens der Völker, welche nicht neben dem nationalen auch internationale Werte besäße. Aber das Gewicht und die Stärke dieser internationalen Werte und die Art, wie sie übermittelt werden, ist auf den verschiedenen Gebieten des Volkslebens ganz verschieden.

An zwei Ausdrucksformen desselben, der Zivilisation und der Kultur, läßt sich das am besten zeigen. Unter Zivilisation verstehen wir die gesellschaftliche und politische Organisation eines Volkes, d. h. die mehr praktische, unter Kultur die geistige Ausdrucksweise seines Eigenlebens. Die Zivilisation ist in ihrem innersten Wesen demokratischer, die Kultur aristokratischer Natur. Jeder wirklich große Künstler, Schriftsteller, Dichter, Musiker ist geborener Aristokrat. Je höher die Zivilisation in einem Lande steht, um so gleichförmiger wird die gesellschaftliche Ausdrucksform, um so ausgeschliffener das politische System, um so allgemeiner die Art der öffentlichen Verkehrsmittel.

Der Grad der Zivilisation ist im wesentlichen abhängig von dem materiellen Wohlstande, von der Ungestörtheit des äußeren Lebens. Daher ist es selbstverständlich, daß gerade diejenigen Völker, die frei von feindlicher Invasion bleiben und sich eines relativ großen materiellen Wohlstands erfreuen, auch die ausgeprägteste Form der Zivilisation haben.

Die Zivilisation eines Volkes muß, wenn sie international wirken will, vor allem für das praktische Leben vorbildlich sein, so in bezug auf die Wohnungshygiene, Verkehrsmittel, Kleidung, Verwaltung.

Vorwiegend handelt es sich dabei um technische Probleme. Da die Einrichtungsgegenstände usw. kaufbar sind, so wirkt die Zivilisation wie der Handel international. Aber sie verpflichtet nicht. Denn sie bleibt im wesentlichen ein Geschäft. Daher kann man auch zivilisatorische Einrichtungen zwangsweise, d. h. schließlich mit Waffengewalt einführen. So sind zahlreiche, kulturell reich begabte, aber zivilisatorisch niedriger stehende Völker mit Gewalt einer anderen Zivilisation unterworfen worden. Ich erwähne nur die Indianer Nordamerikas. Solche gewaltsam zivilisierten Völker pflegen an der Zivilisation zugrunde zu gehen. Im Namen der Zivilisation anderen kultivierten Völkern Gesetze vorschreiben zu wollen, ist ein Zeichen von Unkultur. Auch verstößt ein solches Vorgehen gegen das Grundgesetz aller Völkerverständigung, die kulturelle und politische Selbstbestimmung. Die Zivilisation erweist sich darin oft als der größte Feind der internationalen Beziehungen. Hinter ihr verbirgt sich gewöhnlich nichts anderes als der geschäftliche Neid. So wurden sogar Kriege im Namen der Zivilisation geführt. Der Sieger kann dem Besiegten bestimmte politische Verwaltungsformen, bestimmte wirtschaftliche Verkehrsformen aufzwingen und, so lange er die Macht hat, durchsetzen. Das alles scheint sich mit dem Begriff der Zivilisation zu vertragen.

Ganz anders die Kultur. Die Kultur, der geistige Gesichtsausdruck eines Volks, kann nicht mit Gewalt einem anderen Volke aufgedrückt werden. Das ginge nur durch Mischung zweier Völker. Die Kultur kann nur als wertvolle Gabe angeboten werden. Sie ist als ein Geschenk zu betrachten, an dessen Besitz man sich nur freuen kann, wenn jedes Empfinden des Zwanges dabei fortfällt. Es bleibt nur das Gefühl der Dankbarkeit, der Verpflichtung. Denn die Werte der Kultur sind nicht in materiellen Gegenwerten zu bezahlen. Nur in der reicheren Entwicklung der Kultur des fremden Volkes unter ihrem anregenden Einfluß kann eine Kultur den Lohn für ihre Hingabe erblicken. Daher ist jede echte und große Kultur — so national sie auch geformt sein mag — auf internationale Beeinflussung eingestellt und führt selbst ihren Ursprung auf andere internationale Befruchtung zurück. Im Namen der Zivilisation Kriege gegen ein Kulturvolk zu führen, ist ein Verbrechen, im Namen der Kultur solche zu führen, wäre eine Sinnlosigkeit. Jeder Anhänger und Vertreter wahrer Kultur dient dem Frieden. Kann die allgemeine Kultur der Völker auch die Kriege, welche der Zivilisation entspringen, nicht verhindern, so kann sie helfen, die Folgen derselben zu mildern. Sie wird dem blinden Wüten des Siegers, welcher auch nach dem Kriege die Kultur des Besiegten zu vernichten droht, entgegentreten. So bleibt die Kultur in ihrer Selbstlosigkeit der Vorkämpfer übernationaler Beziehungen.

Religion, Kunst, Literatur und Wissenschaft sind die vier Hauptträger der Kultur. Jedes große Kulturvolk oder jeder große Kulturkreis, wie es richtiger heißen sollte, hat seine besondere, für seine geistige Struktur passende Religionsform ausgeprägt. Das Abendland die christliche, der arabische Kulturkreis den Islam, der indisch-asiatische den Buddhismus. Da kein Volk gleichartig zusammengesetzt ist, wird es stets Raum für andere Religionsformen haben. So kennt das Abendland Buddhisten und Ostasien Christen unter der einheimischen Bevölkerung. Solche friedliche Durchdringung bedeutet für den wahrhaft religiösen, d.h. denjenigen, der Gott sucht, nur Vertiefung und Aneiferung. Wenn ich besonders von dem Christentum spreche, so nur deswegen, weil ich selbst Christ bin und mir die Verhältnisse am besten bekannt sind. Aber ich weiß sehr wohl, daß das, was für das Christentum gilt, auch für den Islam usw. gültig ist. Konnte ich doch auf einer Tagung der internationalen Frauenliga für den Völkerfrieden der Vertreterin der Türkei nur zustimmen, wenn sie sagte, es wäre ein Unrecht der westlichen Kulturvölker, den internationalen Frieden stets nur im Namen Christi zu fordern, man sollte ihn im Namen Gottes fordern. Was nun das Christentum im Besonderen betrifft, so ist sein Völker umspannender Einfluß ebenso bekannt wie der des Mohamedanismus und Buddhismus. Ich möchte nur daran erinnern, daß schon während und erst recht nach dem großen Weltkriege es die Weltvereinigung junger christlicher Männer war, welche den Studentenschaften der europäischen Zentralmächte die nötigen Mittel zur Linderung ihrer großen sozialen Nöte zur Verfügung gestellt hat. Ich kann hier nicht dankbar genug rühmen, was schwedische, holländische, amerikanische, chinesische und japanische christliche Studenten für unsere studierende Jugend getan haben. Ich war selbst Vorsitzender der sogenannten Studentenhilfe, die an allen deutschen Universitäten eingerichtet war. Hier werden die Studenten in besonderen Speisehallen mit billiger Nahrung, in besonderen Verkaufsräumen mit billigem Schuhwerk, Kleidungsgegenständen, Schreibmaterial, in einer Bücherei mit Lehrbüchern zu herabgesetzten Preisen usw. versehen. Andere Einrichtungen bestanden, um den Studenten durch Schreibmaschinenschreiben, durch Vermittelung von Arbeiten in Bergwerken, Stauanlagen, Fabriken, Orchestern, Restaurants Gelegenheit zum Verdienen der nötigen Unterhaltsmittel zu geben. Überall half hier die sogenannte europäische Studentenhilfe der Vereinigung christlicher junger Männer. Sie sandten uns die Nahrungsmittel für unsere Küchen, Gegenstände für den Bekleidungsbedarf, Schreibmaschinen für unsere Schreibstuben. Als Vorsitzender weiß ich am besten, wie wertvoll uns diese Hilfe gewesen ist. Aber auch unter gewöhnlichen Verhältnissen bewährt sich der völkerüberbrückende Gedanke in der Vereinigung christlicher junger Leute.

Habe ich doch gehört, daß hier in Japan und in China von ihr besondere studentische Klubs eingerichtet werden, die allen Nationen offen stehen. Auch auf deutschen Universitäten bemüht man sich, derartige Klubs zu schaffen, in welchen der Ausländer den deutschen Studenten und umgekehrt kennen lernen kann.

Über die internationalen Beziehungen der verschiedenen Religionsgemeinschaften brauche ich nichts weiteres hinzuzufügen. Auch hier hat der Krieg und die Nachkriegszeit die Herzen der Menschen sich öffnen und zur brüderlichen Liebe bereit finden lassen. Bei einem Besuch des Vorstandes der lutherischen Kirche der Vereinigten Staaten in New York sah ich, wie weit sich die Liebesarbeit derselben, fast über alle europäischen Staaten bis weit nach Rußland hinein, erstreckte. Was wir in Europa den Quäkern Nordamerikas für die Speisung unserer hungernden Kinder verdanken, kann gar nicht laut genug gepriesen werden. Es war nicht so sehr der pekuniäre Wert der Unterstützung — dieser bildete nur 1 Proz. der Mittel, welche das deutsche Volk selbst durch Veräußerung seines Besitzes für die Linderung seiner Not aufbringen mußte — sondern die Art des Gebotenen, nämlich Kakao, Milch, Zucker, Reis, d. h. Nahrungsmittel, die in Deutschland überhaupt nicht oder nur sehr wenig zu haben waren. Und dieser Liebesdienst geschieht ohne verpflichten zu wollen. Das ist die wahre internationale Arbeit der Religionsgemeinschaften. Sobald diese aber versuchen, mit irgendwelcher Gewalt kirchliche Einrichtungen und Gebräuche, religiöse Formeln und Kenntnisse andersdenkenden Menschen aufzuzwingen, treiben sie vielleicht Zivilisation, aber niemals Kulturarbeit, und die gewaltsame Bekehrung fordert immer ihre Opfer, auch von denen, die mit Gewalt bekehren wollen. Missionsarbeit muß aus reiner Liebe geschehen und freiwillig angenommen werden, sonst wird die Mission Dienerin der Gewalt und damit ein Geschäft. Nicht umsonst hat Christus die Geldwechsler aus dem Tempel gejagt.

Kunst und Literatur sind als internationale Erziehungsmittel zu bekannt, als daß ich hier genauer davon zu sprechen hätte. Wo wäre ein Volk, welches sich rühmen könnte, eine ganz selbständige, von anderen Völkern unbeeinflußte Kunst oder Literatur erzeugt zu haben! Für Europa läßt sich die Linie von Vorderasien und Ägypten über Hellas bis in die modernste Zeit verfolgen. An der Aufdeckung dieser alten Beziehungen sind alle europäischen Völker gleichwertig beteiligt, und das gleiche gilt für die Entwicklung der indisch-ostasiatischen Kunst. Je mehr wir uns dabei prähistorischen Perioden nähern, um so mehr zerfließen die Grenzen des Nationalen. Hier tritt uns die Menschheit mehr und mehr als etwas ungegliedertes oder erst in der Zergliederung begriffenes entgegen. Alle Wissenschaften, welche sich

mit der Frage nach dem Ursprung der Menschheit und ihren Vorfahren beschäftigen, die Anthropologie und Ethnologie, bedürfen der internationalen Zusammenarbeit der von verschiedenen Nationen herkommenden Forscher. Ganz das Gleiche gilt für die Paläontologie und Geologie, für die Astronomie und Geophysik. Haben doch die letzten Jahre erst wieder einen glänzenden Beweis dieser internationalen Zusammengehörigkeit geliefert, als es galt, die Einsteinischen Behauptungen auf ihre Richtigkeit zu prüfen. Ist doch Einstein selbst, obwohl seiner wissenschaftlichen Laufbahn nach ein Deutscher, der allgemeinen internationalen Huldigung auch hier in Japan teilhaftig geworden. Wie sehr die Nationen auf Zusammenarbeit in dem Studium der Gestaltung unserer Erdoberfläche angewiesen sind, beweist nichts eindringlicher, als das fürchterliche Unglück, welches jetzt vor einem Jahr dieses blühende Land heimgesucht hat. Wer über die Geysers im Yellowstone-Park gewandert, das neuerstandene St. Franzisko gesehen, auf den Hawaiislands die toten und lebenden Krater bestaunt hat, die furchtbaren Folgen des Erdbebens in Yokohama und Tokio in Augenschein nehmen konnte, der fühlt so recht die Ohnmacht der kleinen Menschheit gegenüber den Naturgewalten. Wenn sie zu reden beginnen, schweigen alle nationalen Gegensätze. Das hat auch Japan im vorigen Jahre erfahren dürfen. Ich freue mich zu hören, daß unser an sich so verarmtes Vaterland doch noch ein größeres Geschenk an Büchern für die zerstörte Bibliothek der Kaiserl. Universität in Tokio hat aufbringen können. Es ist eine bescheidene, aber von herzlicher Teilnahme getragene Gabe.

Unter diesen Büchern werden zweifellos die naturwissenschaftlich-technischen und die medizinischen eine Hauptrolle spielen. Damit komme ich zu dem Gebiete, auf dem ich selbst mehr zu Hause bin. In einem deutsch-japanischen Verein, welcher eine japanisch-deutsche Zeitschrift für Wissenschaft und Technik herausgibt, über die Bedeutung der technischen Wissenschaften für die Völkerbeziehungen zu sprechen, erscheint mir überflüssig.

Auf der Tenyomaru, die mich von St. Franzisko nach Yokohama brachte, fuhr ich mit mehreren japanischen Ingenieuren, darunter einem Brückenkonstrukteur zusammen. Er kam wie die anderen aus Europa und Amerika zurück. Er hatte in den Vereinigten Staaten und in Deutschland die neuesten Fortschritte auf diesem Gebiete mit größtem Interesse studiert. Für sein japanisches Empfinden war es charakteristisch, daß er die neu erbaute Spreebrücke bei Berlin als das Sehenswerteste erklärte, weil sie nicht nur technisch vollkommen, sondern auch künstlerisch einwandfrei wäre. Er als Japaner verstand den Wert des Ästhetischen auch in der Technik. Japan wird selbst dafür sorgen, daß ihm die europäisch-amerikanische Zivilisation die Ästhetik seiner Städte und Landschaften nicht verdirbt. Die Technik hat

Berichtigung

In dem Schlußvortrag, welcher in Rücksicht auf die japanische Zuhörerschaft in sehr gedrängter Form vorgetragen wurde, ist auf der Seite 355 ein Satz stehen geblieben, der zu Mißverständnissen Anlaß geben könnte. Zeile 15 von unten muß es heißen: Als die Araber die vorderasiatischen Kulturländer eroberten und Konstantinopel bedrohten, übernahmen sie reiche wissenschaftliche Schätze, auch aus der Bibliothek des Byzantinischen Kaiserreichs.

natürlich vorwiegend praktische Seiten und dient darin mehr der Zivilisation als der Kultur. Es war mir interessant, von einem bekannten japanischen Journalisten, den ich auf dem Schiffe traf, zu hören, daß er auf dem Gebiete des Zeitungswesens die beste Technik in England, die größte wissenschaftliche Vertiefung in Deutschland gefunden habe. Auf dieser 17 tägigen Fahrt über den Stillen Ozean habe ich nicht nur das Meer, sondern auch zahlreiche völkerverbindende Kulturträger kennen gelernt. Unter ihnen natürlich auch Mediziner. Mit Recht hebt Eucken in einem Aufsatz Ihrer Nichidoku-Gakugei hervor, daß gerade die Naturwissenschaften und Medizin den breitesten Raum in derselben einnehmen müssen, weil sie mit ihrem immer neuen Tatsachenmaterial den geistigen Austausch am leichtesten ermöglichen. Außerdem hat die Medizin überall das gleiche Objekt der Forschung, die Krankheit, und soweit sie ein praktisches Fach ist, das gleiche Objekt der Behandlung, den kranken Menschen. Freilich sind die Krankheiten nicht überall auf der Erde die gleichen. Man spricht von einem regionären Vorkommen, z. B. des Kropfes. Was ist da natürlicher, als daß die Erfahrungen des einen Landes über allgemein vorkommende Krankheiten mit denen des anderen ausgetauscht, die regionär begrenzten Krankheiten umgekehrt von den Forschern aller Nationen an Ort und Stelle studiert werden. Ich nenne als schlagende Beispiele nur die Malaria, das Gelbfieber und die Kakke. Solche unbedingt notwendige Zusammenarbeit der Ärzte ist aber nichts Neues. Die Geschichte der Medizin zeigt uns die Ausbreitung der hellenischen Medizin über das ganze Mittelmeer, ihre enge Verwandtschaft mit der altägyptischen Medizin, ihre Verpflanzung nach Indien durch die Kriegszüge Alexander des Großen. Bei all den verschiedenen und bunten Völkern des römischen Kaisertums gab es nur eine Medizin, die griechische, die Medizin des Galen. Unter ihrem Einfluß stehen wir auch heute noch. Als die Araber Konstantinopel eroberten, übernahmen sie die reichen wissenschaftlichen Schätze der Bibliothek des byzantinischen Kaiserreichs. Durch die von ihnen ausgeführten Übersetzungen der Werke eines Aristoteles, Hippokrates, Galen, Soranus wurden sie für die abendländische Kultur gerettet. Dort erlebte die griechische Medizin unter dem Einfluß der Renaissance ihre Wiedergeburt, aber auch ihre Weiterentwicklung durch die Reformatoren der Anatomie Vesal, der Physiologie Harvey, der Chirurgie Ambroise Paré, des klinischen Unterrichts Boerhaave, der experimentellen Biologie von Haller. Alle Kulturvölker Europas sind an dem weiteren Ausbau der Medizin gleichmäßig beteiligt. Von Europa aus erfolgte die Verpflanzung nach Ostasien, besonders nach Japan. Hier fand sie ebenso rührige Mitarbeiter wie im alten Europa. Wir alle aber — auch hier in Japan — leben und denken noch heute in Hippokratischen und Galenischen

Gedankengängen, wenn wir von humoralen Einflüssen, von Solidarpathologie, von Konstitution und Disposition reden. Wir sind als Mediziner auf der ganzen Welt Kinder einer einzigen Mutter, der Medizin von Hellas. Darum muß der wirkliche medizinische Forscher, welcher die Entwicklung seiner Wissenschaft vom höheren Standpunkt aus betrachten will, möglichst der griechischen Sprache mächtig sein, um in die wundervollen Schöpfungen der klassischen Hellenistischen Periode eindringen zu können. So sehen wir, daß die Medizin nicht nur eine internationale, sondern eine übernationale und, zeitlich betrachtet, die ehrwürdigste Wissenschaft ist.

Was liegt also näher, als daß die Medizin auch heute noch als Führer in der internationalen Berührung der Völker wirkt. Es gibt, glaube ich, kaum eine Wissenschaft, die so viele internationale Verbände und Zeitschriften aufweist, als die Medizin. Jedes Fach derselben hat bereits seine internationalen Kongresse, so die Anatomie, die Physiologie, die Chirurgie, die Pathologie usw. Dazu kommen dann die internationalen Kongresse der Gesamtmedizin. Ich werde nie meine eigene Teilnahme an dem Berliner und Londoner Kongreß vergessen. Auf dem ersten sah ich als junger Assistent Männer wie Bard, Chantemesse, Foà, Grawitz, Marchand, Ziegler, in gemeinsamer eifriger Erörterung des Zellenproblems bei der defensiven entzündlichen Reaktion. Auf dem Londoner Kongreß konnte ich selbst als gereifter Mann zusammen mit Keith, Mackenzie, Lewis, His, Koch über die anatomisch-klinischen Ergebnisse der Tawaraschen Arbeit über das Reizleitungssystem des Herzens sprechen. Welch ein erhebendes Bild gemeinsamer Kulturarbeit ! In London wurde beschlossen, den nächsten internationalen Kongreß in München, den übernächsten wahrscheinlich in Tokio abzuhalten. Fr. von Müller wurde zum Vorsitzenden des Münchener Kongresses gewählt. Mir selbst fiel die bescheidenere Würde des Vorsitzenden der wissenschaftlichen Museumsvereinigung zu. So wertete man damals die deutsche Medizin. Wir standen bereits in den Vorbereitungen zu diesem Kongreß. Da kam der Krieg. Wir Deutschen verloren unsere nationale Freiheit. Was wir aber als wertvollstes Gut gerettet haben, ist das Gefühl der geistigen Zusammengehörigkeit aller Deutschen, die Gewißheit des Wertes deutscher Kultur. Man hat freilich geglaubt, auch nach dem Kriege noch der deutschen Kultur einen tödlichen Stoß versetzen zu müssen, man hat in Paris beschlossen, die deutschen Gelehrten in Zukunft nicht mehr zu internationalen Vereinigungen zuzulassen. Man glaubte, durch diese gesellschaftliche Ausschließung — also durch eine zivilisatorische Maßnahme — eine Kultur sozusagen aus der Welt schaffen zu können. Wie verfehlt und sinnwidrig dieses Mittel war, brauche ich vor diesem Kreise nicht auseinanderzusetzen. Die deutsche Kultur und Wissenschaft wird durch einen solchen

Beschluß nicht getroffen. Sie arbeitet mit dem gleichen Ernst der Wahrhaftigkeit, mit der gleichen Opferwilligkeit des Idealismus an ihren Problemen weiter wie vor dem Kriege. Mögen die Mittel einfacher und bescheidener geworden sein, wir sind überzeugt, daß unsere Wissenschaft, besonders die Medizin, auch mit ihnen würdige Ergebnisse zeitigen kann. Mehr als auf die wissenschaftliche Ausstattung der Institute, kommt es auf den leitenden Gedanken an. Und hieran wird es der deutschen Wissenschaft — so hoffe ich — nicht fehlen. Wir Deutschen haben uns aufrichtig gefreut, zu sehen, daß Japan das erste Land war, welches diese Versündigung am Geiste wahrer Kultur schmerzlich empfand und aus den Reihen seiner führenden Gelehrten Einspruch gegen diesen Beschluß laut werden ließ. Erst nach dem gemeinsamen, in der Deutschen Medizinischen Wochenschrift veröffentlichten Beschluß der japanischen medizinischen Gesellschaften zu gunsten der Zusammenarbeit mit der deutschen Medizin haben wir deutschen Professoren die japanischen Kollegen wieder in unsere Institute aufgenommen. Ein seine nationale Ehre so hochhaltendes Volk wie das japanische wird dieses unser Verhalten voll und ganz verstehen.

Jetzt haben die Russen, die Engländer und auch ein Teil der Amerikaner entgegen dem Pariser Beschluß internationale medizinische Fachkongresse mit den Deutschen abgehalten. So erweist sich auch hier die Medizin in ihrem internationalen Kulturwert stärker als jeder nationale Haß. Es war mir eine große Freude, im vorigen Jahr dem ersten allgemeinen russischen Pathologentag in Petersburg beiwohnen zu können. Dort, wie später in Moskau, traf ich nicht nur Fachkollegen, mit denen man die verschiedenen, gleich interessierenden Probleme besprechen konnte, sondern ich traf auch alte Freunde. Denn das ist das Schönste an der Wissenschaft, daß sie die in der Sprache, in den Sitten und Gebräuchen gegebenen Grenzen der Völker aufhebt und auch zwischen Angehörigen einander fremder Nationen wirkliche Freundschaften entstehen läßt, die sich nicht auf das wissenschaftliche Können, sondern auf die Persönlichkeit stützen. Dann zeigt sich, daß bei allen Völkern edle und wahre Menschen zu finden sind und daß der Gedanke der allgemeinen Menschlichkeit in solchen Gestalten verwirklicht wird. Ich werde gerade in dieser Beziehung die in Tokio verlebten Tage nie vergessen.

Denn was ich im vorigen Jahre in Rußland, Finnland, Schweden erleben durfte, sollte in diesem Jahr in den Vereinigten Staaten und in Japan neue Wirklichkeit werden.

Der Entschluß zur Reise war nicht leicht, die Frage, ob die innere Berechtigung derselben vorhanden sei, wog schwer, aber, was ich nach gefaßtem Beschluß zu finden gehofft hatte, fand ich in reichem Maße, mit einer einzigen verschwindenden Ausnahme in England,

nämlich die nötige Achtung, nicht meiner Person, sondern dem Vertreter deutscher Wissenschaft gegenüber.

Wo ich auch war, in New York, Philadelphia, Pittsburg, Rochester, St. Francisco, Los Angeles, Colorado Springs, Salt Lake City, überall aufrichtige herzliche und ehrenvolle Aufnahme, die — das fühlte ich — wohl der deutschen, insbesondere auch deutsch-österreichischen Medizin im allgemeinen galt. Immer wieder tönten Fragen an mein Ohr nach dem Ergehen der Professoren in Wien, Leipzig, Berlin, München, Heidelberg, Hamburg usw. Wie oft hörte ich, daß die nächste Reise der betreffenden Frager Deutschland und Österreich gelten sollte. Man dürstete förmlich nach der Wiederaufnahme der alten wissenschaftlichen Beziehungen zwischen hüben und drüben und hegte den Wunsch, möglichst oft deutschen Gelehrten Gelegenheit zu geben, den Amerikanern von ihrer Wissenschaft zu erzählen.

Und nun Japan. Dies Land liegt nicht so nah vor der Tür Europas, daß man mit jährlich sich wiederholenden Besuchen deutscher Professoren rechnen darf. Ein Jeder von uns muß dankbar und froh sein, wenn er einmal im Leben Gelegenheit findet, mit den Vertretern der japanischen Wissenschaft in deren eigenem Vaterlande in persönliche Berührung zu kommen. Aber gerade weil ein solcher Besuch etwas so Seltenes ist, ist er um so wertvoller. Erst durch unmittelbares Kennenlernen der Arbeitsstätten, sowie der materiellen und psychischen Bedingungen, unter denen die Arbeit geleistet werden muß, lernt man den Erfolg richtig einschätzen. Man lernt auch verstehen, warum bei den einzelnen Völkern bald dieser, bald jener Zweig der Medizin besonders gepflegt, in ihm Besonderes geleistet wird. Freilich muß man, um das zu können, auch die historische Entwicklung der betreffenden nationalen Medizin, ihre historische Abhängigkeit von anderen Medizinen kennen.

So hat Deutschland die pathologisch-anatomische Forschung von Italien, zum Teil auch von Frankreich übernommen, sie dann aber unter Rokitansky und Virchow zu einer geschlossenen Größe entwickelt, welche es Österreich und Deutschland ermöglichte, sowohl für die nordischen Länder (Schweden, Norwegen, Dänemark) als auch für Rußland der Lehrmeister in der pathologischen Anatomie zu werden. Es wäre meiner Meinung nach ganz töricht zu behaupten, dies oder das Volk ist Führer in der Medizin oder hat am meisten für die Medizin getan. Vielmehr haben alle Kulturvölker ihr Bestes gegeben. Und wenn in Deutschland gerade die pathologische Morphologie eine besondere Pflege fand, so können wir für England die Nervenphysiologie, für Frankreich die Immunbiologie, für Amerika die experimentelle Zoologie und Vererbungslehre als besonders bevorzugte theoretische Gebiete zur kurzen Kennzeichnung erwähnen.

Auch für die klinischen Gebiete ließen sich wohl gewisse Besonderheiten in der Anlage, Schulung oder Überlieferung der Völker nachweisen. So bin ich um so lieber nach Japan gekommen, um an Ort und Stelle zu sehen, nach welcher bevorzugten Richtung sich hier die theoretische und praktische Medizin zu entwickeln beginnt. Vielleicht wird darüber erst in Jahrzehnten ein Urteil möglich sein.

Aber schon heute steht fest, daß die japanischen Mediziner eifrige Mitarbeiter an den internationalen Aufgaben der wissenschaftlichen Forschung sind. Auch hier wird sich aus Geschick und Anlage heraus ein stärkeres Zusammenarbeiten bald mit diesem, bald jenem Volk ergeben. So hat Japan sich auf der einen Seite Deutschland, auf der anderen England und Amerika zu gemeinsamer Arbeit angeschlossen. Es wird damit die mehr universell-idealistisch deutsche Richtung mit der mehr technisch-spezialistisch eingestellten amerikanischen Arbeitsmethode zu vereinigen bemüht sein. Freilich hat das seine Grenzen. Besonders im Unterricht wird sich das zeigen. Hier muß zwischen der einen oder der anderen Methode gewählt werden.

Jedes Volk muß am besten selbst wissen, welcher Arbeitsmethode es zur Ergänzung der eigenen Anlagen am meisten bedarf. Wir können nur wünschen und hoffen, daß die brüderliche Zusammenarbeit der deutschen und japanischen Medizin, die so viel gute Früchte gezeitigt, auch von der nach uns kommenden Generation gerecht gewürdigt wird. Die Vereinigung, in der ich hier spreche, scheint mir durch ihre Existenz die sichere Gewähr dafür zu geben.

Damit bin ich am Ende. Was ich am Anfang sagte, kann ich hier wiederholen. Kulturgeschenke verpflichten nicht zu materiellen, sondern zu ideellen Gegenleistungen. Die jüngere Wissenschaft soll sich der älteren würdig zeigen. Die jüngere Wissenschaft darf die Ehre der älteren nicht antasten lassen, denn es ist ihre eigne Ehre. Beides darf ich auch auf die deutsche und japanische Medizin anwenden. Beide sittlichen Forderungen hat die japanische Medizin der deutschen gegenüber zu erfüllen gesucht, auch dort, wo es ihr nicht leicht gemacht wurde. Uns Deutsche freut nicht nur das Denkmal, welches den Begründern der Tokyoer Medizinischen Fakultät, Baelz und Skriba gesetzt worden ist, sondern auch die sinnvolle Art, in der man einen Virchow und einen Koch zu ehren verstanden hat. Ebensogut verstehen wir die gleiche Würdigung eines Jenner, eines Pasteur seitens der japanischen Fakultäten. Damit zeigt sich Japans Medizin als eine wahre Hüterin japanischer Kultur, welche auch die der fremden Länder zu würdigen versteht. Ich habe mich überzeugt, daß der Krieg daran nichts geändert hat.

Deshalb stehe ich hier als Vertreter der deutschen Wissenschaft, um der japanischen meine Anteilnahme und Anerkennung zu erweisen.

Japanische junge Gelehrte haben in großer Zahl in Deutschland studiert. Sie nehmen jetzt die ersten Stellen an ihren einheimischen Universitäten ein und haben einer selbständigen japanischen Wissenschaft die Wege geebnet. Und darüber hinaus hat mir die wissenschaftliche Zusammenarbeit mit meinen japanischen Kollegen auch das möglich gemacht, was sehr viel schwerer ist, einen Blick in ihr Innenleben zu tun. Das war die große Gegengabe des Vertrauens, welches die Grundlage jeder wahren Freundschaft bilden muß. Und dieses Vertrauen ist die schönste Frucht jeder internationalen Kulturarbeit. So schließe ich mit dem Wunsche, daß in Zukunft nie wieder die Zivilisation das zerstöre, was die Kultur aufgebaut hat.

Frommannsche Buchdruckerei (Hermann Pohle) in Jena. — 5312

Ludwig Aschoff

Die Wurmfortsatzentzündung. Eine pathologisch-histologische und pathogenetische Studie. Mit 22 Abbild. im Text und 18 lithograph. Tafeln. VIII, 114 S. gr. 8° 1908 Rmk 15.—

Deutsche Zeitschrift für Chirurgie. 1909, S. 196: Die Monographie enthält eine ausgezeichnete Darstellung der Resultate, die Aschoff an ca. 2000, größtenteils eingehend untersuchten Wurmfortsätzen gewonnen hat. Es wird der geheilte Anfall, die sogenannte chronische Appendicitis und die Aetiologie besprochen. Wer die pathologische Anatomie der Appendicitis kennen lernen will, kann die Monographie nicht entbehren. Ribbert, Bonn.

Ueber den Engpaß des Magens (Isthmus ventriculi). Ein Beitrag zum funktionell-anatomischen Aufbau des Magens. Mit 32 Abbild. i. Text. IV, 64 S. gr. 8° 1918 Rmk 2.—

Skorbut. Von **L. Aschoff** und **W. Koch.** Mit 6 Abbild. im Text u. 13 Tafeln. (Veröffentlichungen aus der Kriegs- und Konstitutionspathologie. Heft 1.) VIII, 122 S. gr. 8° 1919 Rmk 16.—

Die Verfasser haben Gelegenheit gehabt, in Rumänien eine schwere Skorbutepidemie, sowohl klinisch, wie vor allem pathologisch-anatomisch zu verfolgen. Die Ergebnisse der pathologisch-anatomischen Untersuchungen sind in dem vorliegenden Werk niedergelegt. Besonderer Wert wurde auf die Unterstützung des Knochensystems gelegt, um die Frage, ob der Skorbut der Erwachsenen mit der Möller-Barlowschen Krankheit der Kinder wirklich identisch ist, zur Entscheidung zu bringen. Die Verfasser hatten Gelegenheit, bei einer größeren Zahl von Skorbutkranken typische Veränderungen der Knorpelknochengrenze auch histologisch zu studieren. Das Ergebnis war, daß die feineren histologischen Verhältnisse beim Skorbut und der Möller-Barlowschen Krankheit völlig identisch sind. Um diese Knochenbefunde gruppieren sich die übrigen Veränderungen der Haut, der Muskulatur, des Zahnfleisches, des Magen-Darmkanals, welche in der bisherigen Literatur noch keine so eingehende anatomisch-histologische Bearbeitung gefunden haben. Auch die Pathogenese der für Skorbut so charakteristischen hämorrhagischen Ergüsse und ihre Abhängigkeit von phthisischen Sekundärinfektionen wird erörtert.

Die heutige Lehre von den pathologisch-anatomischen Grundlagen der Herzschwäche. Kritische Bemerkungen auf Grund eigener Untersuchungen von **L. Aschoff** und **S. Tawara.** III, 79 S. gr. 8° 1906 Rmk 2.—

Die Cholelithiasis. Von **L. Aschoff** und **A. Bacmeister.** Mit 18 Abbild. im Text und 18 lithograph. Tafeln. VII, 117 S. gr. 8° 1909 Rmk 20.—

Die Pyelonephritis in anatomischer und bakteriologischer Beziehung und die ursächliche Bedeutung des Bacterium coli commune für die Erkrankung der Harnwege. Von **Martin B. Schmidt** und **L. Aschoff.** Mit 2 Tafeln. V, 103 S. gr. 8° 1893 Rmk 4.50

Pathologische Anatomie. Ein Lehrbuch für Studierende und Aerzte. Bearbeitet von L. Aschoff, Freiburg i. Br.; M. Askanazy, Genf; H. Beitzke, Graz; C. Benda, Berlin; M. Borst, München; A. Dietrich, Köln; P. Ernst, Heidelberg; E. v. Gierke, Karlsruhe; L. Jores, Kiel; O. Lubarsch, Berlin; O. Naegeli, Zürich; R. Rößle, Basel; M. B. Schmidt, Würzburg; H. Schridde, Dortmund; E. Schwalbe†, Rostock i. M.; M. Simmonds, Hamburg; C. Sternberg, Wien. Herausgegeben von Prof. Dr. **L. Aschoff**, Freiburg i. Br. Sechste Auflage. Zwei Bände. 1923

Bd. I: **Allgemeine Aetiologie. Allgemeine pathologische Anatomie.** Mit 448 großenteils mehrfarb. Abbild. im Text. XII, 805 S. Lex. 8° Rmk 13.—, geb. 15.—

Bd. II: **Spezielle pathologische Anatomie.** Mit 670 größtent. mehrfarb. Abbild. im Text u. 1 lithogr. Tafel. VIII, 1030 S. Lex. 8° Rmk 16.—, geb. 18.—

Die Preise sind in Reichsmark angegeben. Preisänderungen bleiben vorbehalten.

Topographischer Atlas der medizinisch-chirurgischen Diagnostik. Von Dr. **E. Ponfick**, o. ö. Prof. und Direktor des patholog. Instituts in Breslau. 30 farbige Tafeln mit Deckblättern und Tafelerklärungen. In drei Sprachen (deutsch — englisch — französisch). Fol.-Form. (40,5 × 31 cm) 1904 Rmk 80.—

Prospekt mit ausführlichem Tafelverzeichnis kostenfrei.

Die Gesetze der Leukozytentätigkeit bei entzündlichen Prozessen. Von Dr. med. **M. Löhlein**, ao. Prof. an der Univers. Leipzig. IV, 25 S. gr. 8⁰ 1913 Rmk 1.—

Studien und Fragen zur Entzündungslehre. Von Dr. **Herm. Schridde**, ao. Prof. an der Univers. Freiburg i. Br. II, 50 S. gr. 8⁰ 1910 Rmk 1.40

Centralbl. f. d. Grenzgebiete der Medizin u. Chirurgie. 1911, Nr. 8: Schridde verwertet seine reiche Erfahrung in einer theoretischen und kritisch gehaltenen Uebersicht über unsere Kenntnisse der Entzündung, wobei besonders die einzelnen hier in Betracht kommenden Zellarten (neutrophile, eosinophile, basophile Leukozyten, die kleinzellige Infiltration usw.) eingehend, namentlich aber an den Resultaten seiner Studien über die gonorrhoische Entzündung des Eileiters gewürdigt werden. Zum Schlusse beschäftigt sich Verf. mit der Frage, wie eine akute bakterielle Entzündung chronisch wird. . . . Raubitscheck, Czernowitz.

Die Bakteriophagie, vornehmlich auf Grund eigener Untersuchungen. Von Dr **Hugo von Preisz**, o. ö. Professor an der Universität zu Budapest. Mit 36 Abbildungen auf 3 Tafeln. IV, 110 S. gr. 8⁰ 1925 Rmk 6.—

Inhalt: Vorbemerkungen. Bakteriophagische Erscheinungen an lebenden Kolonien. Bakteriophagische Kolonien und Bakterien im gefärbten Präparat. Sonstige Erscheinungsformen der Bakteriophagie. Ueber das Phagenfest- und Phagenloswerden von Bakterien. Beginn und Ausbreitung des Phänomens. Die Löcher (taches vierges) im Bakterienrasen. Der Tropfversuch. Löcher und phagenhaltige Punkte im Bakterienrasen. Genaueres Verfahren zum Nachweis des Bakteriophagen. Ueber das Wesen der Bakteriophagie. Ueber die sogenannte Titrierung phagenhaltiger Flüssigkeiten. Ueber einige physikalische und sonstige Eigenschaften des bakteriophagen Agens. Was ist das bakteriophage Agens? Erklärung der Abbildungen. Literatur.

Die Ehrlichsche Seitenkettentheorie. Erläutert und bildlich dargestellt von Dr. **P. Schatiloff**, Privatdoz. an der Univers. Charkow, Mitarbeiter am Inst. zur Erforschung der Infektionskrankheiten in Bern. Mit 6 Tafeln. II, 48 S. gr. 8⁰ 1908 Rmk 2.—

Untersuchungen über die exsudative Nierenentzündung. Von **E. Ponfick**, weil. o. ö. Professor der allgemeinen Pathologie und patholog. Anatomie an der Universität Breslau. Mit 112 farbigen Abbild. auf 25 Tafeln. Text und Atlas. XXVI, 290 S. gr. 8⁰ 1914 Rmk 36.—

Das nachgelassene Werk des bekannten Breslauer Pathologen bringt auf Grund ausgedehnter Untersuchungen an mehr als 350 Fällen eine umfassende Darstellung der exsudativen Nephritis mit ihren Folgeerscheinungen unter besonderer Berücksichtigung der im Anschluß an frische Entzündungsprozesse auftretenden Vorgänge der Verkalkung und Schrumpfung. Zahlreiche Abbildungen, zu einem besonderen Bande vereinigt, erläutern die Ausführungen.

Die Gallensteine. **Ihre Entstehung und ihr Bau.** Von Prof. Dr. **B. Naunyn**, Baden-Baden. (Abdruck aus „Mitteilungen aus den Grenzgebieten der Medizin und Chirurgie". Bd. 33.) Mit 4 farb. Tafeln. III, 54 S. gr. 8⁰ 1921 Rmk 3.—

Versuch einer Uebersicht und Ordnung der Gallensteine des Menschen nach Anlage und Struktur, nach Alter und Standort der Steine. Von Prof. Dr. **B. Naunyn**, Baden-Baden. Mit 5 farb. Tafeln. 39 S. Lex. 8⁰ 1924 Rmk 7.—

Inhalt: Einleitung. — 1. Die Jugendformen der Gallenstein. 2. Die reifen Gallenblasensteine. 3. Die alten Gallensteine. 4. Verkalkung der Steine. 5. Steine mit Selbstsprengung. 6. Spontane Auflösung der Steine und Konglomeratsteine.



